

200201
JA-2

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2001年10月 1日

出願番号

Application Number:

特願2001-305182

[ST.10/C]:

[JP2001-305182]

出願人

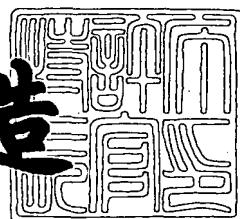
Applicant(s):

三共株式会社

2002年 1月22日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2002-3000495

【書類名】 特許願
 【整理番号】 2001140SL
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 C07D221/12

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 【氏名】 小山 和男

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 【氏名】 丸本 真志

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 【氏名】 戸田 成洋

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 【氏名】 鈴木 敏子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 【氏名】 古源 寛

【特許出願人】

【識別番号】 000001856
 【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081400

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100092716

【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【ブルーフの要否】 要

【書類名】明細書

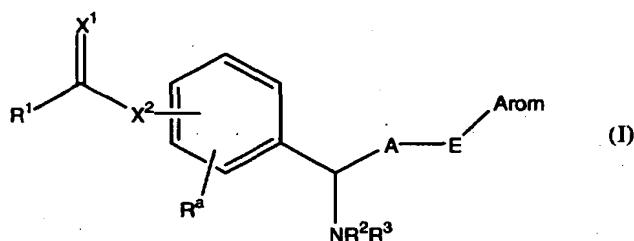
【発明の名称】ベンジルアミン類縁体

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)

【化1】



[式中、R¹は、C₁-C₆アルキル基、アミノ基、(C₁-C₆アルキル)アミノ基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基又は含窒素飽和複素環基を示し、

R²及びR³は、同一又は異なって、水素原子又はC₁-C₆アルキル基を示し、

Aromは、アリール基、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至5置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたヘテロアリール基を示し、

Aは、C₁-C₆アルキレン基を示し、

R^aは、水素原子、C₁-C₆アルキル基又はC₁-C₆アルケニル基を示すか、或いは、R²と一緒にになってC₁-C₃アルキレン基(但し、C₂-C₃の場合は二重結合を含んでいても良い)を示し、

Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子又は式-NR⁴-基(式中、R⁴は水素原子又はC₁-C₇アルカノイル基を示す。)を示し、

X¹及びX²は同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を示す。]で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

<置換基群 α >

ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、ハロゲノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルチオ基、C₁-C₃アルキレンジオキシ基、C₁-C₇アルカノイル基、C₂-C₇アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、C₁-C₇アルカノイルアミノ基、

水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、及び、カルボキシ基。

【請求項2】式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、カルバモイル基、(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、ジ(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、チオカルバモイル基、(C_1-C_4 アルキル)チオカルバモイル基、又は、ジ(C_1-C_4 アルキル)チオカルバモイル基である請求項1の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項3】式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、ジ(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、(C_1-C_4 アルキル)チオカルバモイル基、又は、ジ(C_1-C_4 アルキル)チオカルバモイル基である請求項1の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項4】式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、又は、ジ(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基である請求項1の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項5】式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジ(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基である請求項1の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項6】式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジメチルカルバモイル基又はエチルメチルカルバモイル基である請求項1の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項7】式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジメチルカルバモイル基である請求項1の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項8】 R^3 が、 C_1-C_6 アルキル基である請求項1乃至7の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項9】 R^3 が、メチル基、又は、エチル基である請求項1乃至7の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項10】 R^3 が、メチル基である請求項1乃至7の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項11】 R^2 が、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項12】 R^2 が、水素原子、メチル基又はエチル基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項13】 R^2 が、水素原子又はメチル基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項14】 R^a が、 R^2 と一緒にになって二重結合を含んでもよい C_1-C_3 アルキレン基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項15】 R^a が、 R^2 と一緒にになって二重結合を含んでもよい C_2-C_3 アルキレン基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項16】 R^a が、 R^2 と一緒にになって二重結合を含む C_3 アルキレン基である請求項1乃至10の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項17】 R^a が、水素原子又はメチル基である請求項1乃至13の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項18】 R^a が、水素原子である請求項1乃至13の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項19】 $Arom$ が、フェニル基、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたフェニル基、ピリジル基、又は、置換基群 α より選択される置換基で1置換されたピリジル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

<置換基群 α >

ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ基、 C_1-C_7 アルカノイル基、 C_2-C_7 アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、 C_1-C_7 アルカノイルアミノ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、及び、カルボキシ基。

【請求項20】 $Arom$ が、フェニル基、又は、置換基群 α より選択される同一又は

異なる置換基で1乃至3置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

＜置換基群α＞

ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、ハロゲンC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルチオ基、C₁-C₃アルキレンジオキシ基、C₁-C₇アルカノイル基、C₂-C₇アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、C₁-C₇アルカノイルアミノ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、及び、カルボキシ基。

【請求項21】Aromが、置換基群α1より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、ハロゲン原子で3置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩。

＜置換基群α1＞

ハロゲン原子、C₁-C₄アルキル基、1乃至3個のフッ素原子で置換されたC₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、C₁-C₄アルキルチオ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、C₁-C₄アルカノイル基、シアノ基及びニトロ基。

【請求項22】Aromが、置換基群α2より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子若しくは塩素原子で3置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩。

＜置換基群α2＞

フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、メチルチオ基、アセチル基、シアノ基及びニトロ基。

【請求項23】Aromが、置換基群α3より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で3置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩。

＜置換基群α3＞

フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基、アセチル基、シアノ基及びニトロ基。

【請求項24】Aromが、置換基群α4より選択される同一又は異なる置換基で1

乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で3置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩。

＜置換基群α4＞

フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基、及びニトロ基。

【請求項25】Aromが、フッ素原子、塩素原子、若しくは、ニトロ基で1置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で2置換されたフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩。

【請求項26】Aromが、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ニトロフェニル基、又は、3,4-ジフルオロフェニル基である請求項1乃至18の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩。

【請求項27】AがC₁-C₄アルキレン基である請求項1乃至26の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項28】Aがメチレン基又はエチレン基である請求項1乃至26の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項29】Aがエチレン基である請求項1乃至26の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項30】Eが酸素原子又は単結合である請求項1乃至29の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項31】Eが酸素原子である請求項1乃至29の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項32】X²が酸素原子である請求項1乃至31の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

【請求項33】請求項1乃至32の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを含有する医薬。

【請求項34】請求項1乃至32の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを含有する、アセチルコリンエステラーゼ及び選択的セロトニン再取込の阻害剤。

【請求項35】請求項1乃至32の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬

理学上許容される塩若しくはエステルを含有する、アルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞踏病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害若しくはパニック障害の治療薬又は予防薬。

【請求項36】請求項1乃至32の何れか1項に記載の化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを含有する、アルツハイマー病の治療薬又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持ち、アルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞踏病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害又はパニック障害の治療薬又は予防薬として有用な、ベンジルアミン類縁体、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル、及びそれらを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

老齢人口の急激な増加の中で、アルツハイマー病に代表される老齢痴呆の治療法確立が渴望されており、種々の方向からアルツハイマー病治療薬の開発研究が行われている。アルツハイマー病患者では、患者脳内のアセチルコリン濃度が低下しており、コリン作動性機能の低下が認められることから、コリン作動性機能の賦活化を目的として、アセチルコリン前駆体物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、アセチルコリン作動薬等によるアルツハイマー病治療の検討が行われている。軽度から中等度のアルツハイマー病治療に、中枢コリン作動性神経系の活性化が有効であることは、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の臨床応用によって証明されている [Rev. Contemp. Pharmacother., 6, 335 (1995).]。初期のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤で見られた重大な副作用、すなわち肝毒性は、アセチルコリンエステラーゼとブチルコリンエステラーゼに対する化合物の阻害作用特異性を確保することによって大幅に改善され、現在、第2世代のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が開発されつつある [Neurology, 50, 136 (1998).]

【0003】

さて、初期のアルツハイマー病患者では周辺症状として鬱症状が多く報告されている。認知機能における障害が軽度である内は、鬱症状を軽減することによって認知機能等の中核症状の改善も期待できると考えられ、抗鬱剤による処置も試みられている [Ann. N. Y. Acad. Sci., 695, 254 (1993).]。現在、鬱症状には脳セロトニン系が関与していることが広く確認されており、セロトニン受容体に作用する薬剤あるいはセロトニン再取込阻害剤についての研究が行われており、選択的セロトニン再取込阻害剤は副作用の少ない抗鬱剤であると報告されている [Drugs, 32, 481, (1986).]。アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と選択的セロトニン再取込阻害作用を併有する薬剤は、両作用の相乗効果により、鬱症状を軽減し、アルツハイマー病の中核症状である認知機能の改善も期待できると考えられ、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用のみを有する化合物よりも有効なアルツハイマー病治療薬に成り得ると考えられる。しかしながら、本発明の化合物に化学構造が類似し、かつ、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持つ化合物はこれまで知られていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持つ化合物の開発を目指し、種々のベンゼン誘導体の合成とその薬理活性について、永年に亘り鋭意研究を行った結果、ベンジル位にアミンを有するベンジルアミン類縁体が、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持ち、アルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害又はパニック障害（特にアルツハイマー病）の治療薬又は予防薬（特に治療薬）として有用であることを見いだし、本発明を完成するに至った。

【0005】

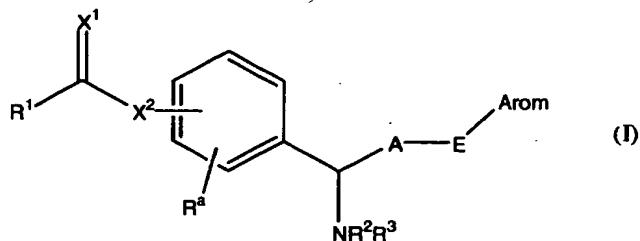
【課題を解決するための手段】

本発明の新規ベンジルアミン類縁体は、

一般式(I)

【0006】

【化2】



【0007】

[式中、R¹は、C₁-C₆アルキル基、アミノ基、(C₁-C₆アルキル)アミノ基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基又は含窒素飽和複素環基を示し、

R²及びR³は、同一又は異なって、水素原子又はC₁-C₆アルキル基を示し、

Aromは、アリール基、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至5置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたヘテロアリール基を示し、

Aは、C₁-C₆アルキレン基を示し、

R^aは、水素原子、C₁-C₆アルキル基又はC₁-C₆アルケニル基を示すか、或いは、R²と一緒にC₁-C₃アルキレン基（但し、C₂-C₃の場合は二重結合を含んでいても良い）を示し、

Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子又は式-NR⁴-基（式中、R⁴は水素原子又はC₁-C₇アルカノイル基を示す。）を示し、

X¹及びX²は同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を示す。]で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

<置換基群 α >

ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、ハロゲノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルチオ基、C₁-C₃アルキレンジオキシ基、C₁-C₇アルカノイル基、C₂-C₇アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、C₁-C₇アルカノイルアミノ基、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、及び、カルボキシ基。

【0008】

上記一般式(I)で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルにおいて、好適には、

(1) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、カルバモイル基、(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、ジ(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、チオカルバモイル基、(C_1-C_4 アルキル)チオカルバモイル基、又は、ジ(C_1-C_4 アルキル)チオカルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(2) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、ジ(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、(C_1-C_4 アルキル)チオカルバモイル基、又は、ジ(C_1-C_4 アルキル)チオカルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(3) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基、又は、ジ(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(4) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジ(C_1-C_4 アルキル)カルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(5) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジメチルカルバモイル基又はエチルメチルカルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(6) 式 $R^1-C(=X^1)-$ で表される基が、ジメチルカルバモイル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(7) R^3 が、 C_1-C_6 アルキル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(8) R^3 が、メチル基、又は、エチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(9) R^3 が、メチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(10) R^2 が、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(11) R^2 が、水素原子、メチル基又はエチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(12) R^2 が、水素原子又はメチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(13) R^a が、 R^2 と一緒にになって二重結合を含んでもよい C_1-C_3 アルキレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(14) R^a が、 R^2 と一緒にになって二重結合を含んでもよい C_2-C_3 アルキレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(15) R^a が、 R^2 と一緒にになって二重結合を含む C_3 アルキレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(16) R^a が、水素原子又はメチル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(17) R^a が、水素原子である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(18) $Arom$ が、フェニル基、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたフェニル基、ピリジル基、又は、置換基群 α より選択される置換基で1置換されたピリジル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(19) $Arom$ が、フェニル基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(20) $Arom$ が、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、ハロゲン原子で3置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(21) $Arom$ が、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子若しくは塩素原子で3置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(22) $Arom$ が、置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で3置換されたフェニル基である化合物

、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(23) Aromが、置換基群 α 4より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で3置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(24) Aromが、フッ素原子、塩素原子、若しくは、ニトロ基で1置換されたフェニル基、又は、フッ素原子で2置換されたフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(25) Aromが、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ニトロフェニル基、又は、3,4-ジフルオロフェニル基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩であり、

(26) Aが C_1-C_4 アルキレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(27) Aがメチレン基、又は、エチレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(28) Aがエチレン基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(29) Eが酸素原子又は単結合である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(30) Eが酸素原子である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(31) X^2 が酸素原子である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(32) 式 $R^1-C(=X^1)-X^2-$ で表される基が、パラ位に置換している化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(33) R^1 がアミノ基、(C_1-C_6 アルキル)アミノ基又はジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(34) R^1 がアミノ基、(C_1-C_4 アルキル)アミノ基又はジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(35) R^1 が(C_1-C_4 アルキル)アミノ基又はジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルであり、

(36) X^1 が酸素原子である化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルである。

＜置換基群 α 1＞

ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、1乃至3個のフッ素原子で置換された C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、 C_1-C_4 アルカノイル基、シアノ基及びニトロ基。

＜置換基群 α 2＞

フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、メチルチオ基、アセチル基、シアノ基及びニトロ基。

＜置換基群 α 3＞

フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基、アセチル基、シアノ基及びニトロ基。

＜置換基群 α 4＞

フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基、及びニトロ基。

【0009】

本発明の医薬は、上記一般式(I)で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを有効成分として含有する。

【0010】

本発明のアセチルコリンエステラーゼ及び選択的セロトニン再取込の阻害剤は、上記一般式(I)で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを含有する。

【0011】

本発明のアルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害若しくはパニック障害(好ましくは、アルツハイマー病である。)の治療薬又は予防薬は、上記一般式(I)で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを含有する。

【0012】

上記一般式 (I) 中、 R^1 乃至 R^3 、及び、<置換基群 α >における「 C_1-C_6 アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、更に好適には、メチルである。

【0013】

上記一般式 (I) 中、 R^1 における「 $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルアミノ基を挙げることができ、好適には、メチルアミノである。

【0014】

上記一般式 (I) 中、 R^1 における「ジ $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジs-ブチルアミノ、ジt-ブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジ1-エチルプロピルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジイソヘキシルアミノのような炭素数2乃至12個の直鎖又は分枝鎖ジアルキルアミ

ノ基を挙げることができ、好適には、ジメチルアミノ又はエチルメチルアミノであり、更に好適には、ジメチルアミノである。

【0015】

上記一般式(I)中、R¹における「含窒素飽和複素環基」としては、例えばモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルのような窒素原子を1個含有し、且つ、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を0乃至3個含む5乃至7員飽和複素環基を挙げることができ、好適には、モルホリニルである。

【0016】

上記一般式(I)中、R¹の好適な基は、(C₁-C₆アルキル)アミノ基又はジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基であり、より好適にはジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基である。

【0017】

上記一般式(I)中、Aromにおける「アリール基」、及び、「置換基群αより選択される同一又は異なる置換基で1乃至3置換されたアリール基」の「アリール基」としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数5乃至14個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

【0018】

上記一般式(I)中、Aromにおける「ヘテロアリール基」、及び、「置換基群αより選択される置換基で1置換されたヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリルのような硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至10員芳香族複素環基を挙げることができ、好適には、ピリジルである。

【0019】

上記一般式(I)中、Aにおける「C₁-C₆アルキレン基」としては、例えば、メ

チレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンのような炭素数1乃至6個の直鎖アルキレン基を挙げることができ、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖アルキレン基であり、更に好適には、メチレン又はエチレンであり、更により好適にはエチレンである。

【0020】

上記一般式(I)中、 R^4 及び<置換基群 α >における「 C_1-C_7 アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルのような炭素数1乃至7個のアルキルカルボニル基を挙げることができ、好適には、アセチル基である。

【0021】

上記一般式(I)中、 X^1 の好適な基は、酸素原子である。

【0022】

上記一般式(I)中、<置換基群 α >における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子である。

【0023】

上記一般式(I)中、<置換基群 α >における「ハロゲン C_1-C_6 アルキル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」にハロゲン原子が置換した基をいい、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブロモエチルを挙げることができ、好適には、トリフルオロメチルである。

【0024】

上記一般式(I)中、<置換基群 α >における「 C_1-C_6 アルコキシ基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が酸素原子に結合した基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブト

キシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を示し、好適にはメトキシである。

【0025】

上記一般式(I)中、R^a及び<置換基群α>における「C₁-C₆アルキルチオ基」とは、前記「C₁-C₆アルキル基」がイオウ原子に結合した基をいい、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1-エチルプロピルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ、2-エチルブチルチオのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基を示し、好適にはメチルチオ基である。

【0026】

上記一般式(I)中、R^a及びR²における「二重結合を含んでもよいC₁-C₃アルキレン基」とは、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、ビニレン、プロピニレンのような炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖の2重結合を含んでもよいアルキレン基を示し、好適には、炭素数2乃至3個の直鎖又は分枝鎖の2重結合を含んでもよいアルキレン基であり、更に好適には、プロピニレン基である。

【0027】

上記一般式(I)中、<置換基群α>における「C₁-C₃アルキレンジオキシ基」とは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はプロピレンジオキシのことであり、好適にはメチレンジオキシである。

【0028】

上記一般式(I)中、<置換基群 α >における「C₂-C₇アルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような炭素数2乃至8個のアルキルオキシカルボニル基を挙げることができ、好適には、メトキシカルボニルである。

【0029】

上記一般式(I)中、<置換基群 α >における「C₁-C₇アルカノイルアミノ基」とは、前記「C₁-C₇アルカノイル基」がアミノ基に置換した基をいい、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノのような炭素数1乃至7個のアルキルカルボニルアミノ基を挙げることができ、好適には、アセチルアミノである。

【0030】

上記において、「そのエステル」とは、本発明の化合物は、エステルにすることができるるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」と「カルボキシ基のエステル」を示し、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で化学的又は酵素的な加水分解によって開裂し得る保護基」であるエステルをいう。

【0031】

「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、1,3,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシ

ノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ基化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン原子で1又は2以上置換された低級アルキル基カルボニル基、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニルのような飽和環状炭化水素-カルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキル基カルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、ナフトイル、ピリドイル、チエノイル、フロイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン原子で1又は2以上置換されたアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル基化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシ基ベンゾイル、3-カルボキシ基ベンゾイル、4-カルボキシ基ベンゾイルのようなカルボキシ基化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；フェニルアセチル、 α -ナフチルプロピオニル、 β -ナフチルブチリル、ジフェニルイソブチリル、トリフェニルアセチル、 α -ナフチルジフェニルイソブチリル、9-アンスリルペンタノイルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基カルボニル基、4-メチルフェニルアセチル、2, 4, 6-トリメチルフェニルホルミル、3, 4, 5-トリメチルフェニルブチリル、4-メトキシフェニルイソブチリル、4-メトキシフェニルジフェニルピバロイル、2-ニトロフェニルアセチル、4-ニトロフェニルプロピオニル、4-クロロフェニルブチリル、4-ブロモフェニルアセチル、4-シアノフェニルペンタノイルのような低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基カルボニル基等の「アラルキルカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2

ーイル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキル基シリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキル基シリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン原子で1又は2以上置換された低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン原子化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル基、低級アルコキ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル

ルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン原子又はトリ低級アルキル基シリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニルアリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」、又は、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ基又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、

一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル

、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような「アルキニル基」；トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブロモエチルのような「ハロゲン原子で1又は2以上置換された低級アルキル基」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのような「ヒドロキシ低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6-フェニルヘキシル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「低級アルキル基」、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニル、4-メトキシカルボニルベンジルのような低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、アルコキシカルボニル基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」、又は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ- t -ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」を挙げることが

できる。

【0032】

「生体内で化学的又は酵素的な加水分解によって開裂し得る保護基」とは、人
体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成す
る保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物
に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその
薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定できる。

【0033】

「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で化学的又は酵素的な加水分解によっ
て開裂し得る保護基」としては、例えば、ホルミルオキシメチル、アセトキシメ
チル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリル
オキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリル
オキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-ア
セトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、
1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオ
キシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1
-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシ
プロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリル
オキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニル
オキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-ピ
バロイルオキシヘキシルのような1-（「脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキ
ル基」；ホルミルチオメチル、アセチルチオメチル、ジメチルアミノアセチルチオ
メチル、プロピオニルチオメチル、ブチリルチオメチル、ピバロイルチオメチル
、バレリルチオメチル、イソバレリルチオメチル、ヘキサノイルチオメチル、1
-ホルミルチオエチル、1-アセチルチオエチル、1-プロピオニルチオエチル
、1-ブチリルチオエチル、1-ピバロイルチオエチル、1-バレリルチオエチ
ル、1-イソバレリルチオエチル、1-ヘキサノイルチオエチル、1-ホルミル

シカルボニルオキシ) エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ) プロピル、2-
 -(メトキシカルボニルオキシ) エチル、2-(エトキシカルボニルオキシ) エチル、
 2-(プロポキシカルボニルオキシ) エチル、2-(イソプロポキシカル
 ボニルオキシ) エチル、2-(ブトキシカルボニルオキシ) エチル、2-(イソ
 ブトキシカルボニルオキシ) エチル、2-(ペンチルオキシカルボニルオキシ)
 エチル、2-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1-(メトキシカル
 ボニルオキシ) プロピル、1-(エトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(
 プロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(イソプロポキシカルボニルオキ
 シ) プロピル、1-(ブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(イソブトキ
 シカルボニルオキシ) プロピル、1-(ペンチルオキシカルボニルオキシ) プロ
 ピル、1-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(メトキシカル
 ボニルオキシ) ブチル、1-(エトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(プロ
 ポキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ) ブ
 チル、1-(ブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(イソブトキシカルボニ
 ルオキシ) ブチル、1-(メトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1-(エトキ
 シカルボニルオキシ) ペンチル、1-(メトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、
 1-(エトキシカルボニルオキシ) ヘキシルのような(アルコキシカルボニルオ
 キシ) アルキル基; フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルの
 ような「フタリジル基」; (5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン
 -4-イル) メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジ
 オキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ
 -1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-フルオロフェニル)
 -2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-クロロ
 フェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、(2-オ
 キソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3
 -ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジ
 オキソレン-4-イル) メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジ
 オキソレン-4-イル) メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジ
 オキソレン-4-イル) メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソ

レン-4-イル) メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」; 前記「脂肪族アシル基」; 前記「芳香族アシル基」; 「コハク酸のハーフエステル塩残基」; 「磷酸エステル塩残基」; 「アミノ酸等のエステル形成残基」; カルバモイル基; 1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基; 2-カルボキシエチルジチオエチル、3-カルボキシプロピルジチオエチル、4-カルボキシブチルジチオエチル、5-カルボキシペンチルジチオエチル、6-カルボキシヘキシルジチオエチルのようなカルボキシ「低級アルキル」ジチオエチル基、又は、メチルジチオエチル、エチルジチオエチル、プロピルジチオエチル、ブチルジチオエチル、ペンチルジチオエチル、ヘキシルジチオエチルのような「低級アルキル基」ジチオエチル基を挙げることができ、

一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「生体内で化学的又は酵素的な加水分解によって開裂し得る保護基」としては、具体的には、メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール基」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン原子化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」; メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」; シアノメチル、2-シアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」; メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル基」チオメチル基; フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール基」チオメチル基; 2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲン原子で置換されてもよい「低級アルキル基」スルホニル「低級アルキル基」; 2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「アリール基」スルホニル「低級アルキル基」; ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル

、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、2-ホルミルオキシエチル、2-アセトキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチル、2-バレリルオキシエチル、2-イソバレリルオキシエチル、2-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロ

ポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(ペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、2-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、2-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、2-(プロポキシカルボニルオキシ)エチル、2-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、2-(ブトキシカルボニルオキシ)エチル、2-(イソブトキシカルボニルオキシ)エチル、2-(ペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、2-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(プロポキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(ペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(プロポキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ペンチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ペンチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ヘキシル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ヘキシルののような(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基；(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル]メチル、

[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル]メチル、

ル] メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-ブロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-イソブロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」；フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」；フェニル、インダニルのような「アリール基」；前記の「低級アルキル基」；前記の「アルキルチオ基」；カルボキシ基メチルのような「カルボキシ基アルキル基」、又は、フェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」である。

【0034】

本発明の化合物(I)は、分子中の不斉炭素原子に基づく光学異性体(ジアステレオマーを含む)が存在し、又、環構造に基づく幾何異性体が存在する場合があるが、これらの各異性体も本発明に含まれる。

【0035】

「その薬理学上許容される塩」とは、本発明の化合物(I)は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩

のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔥酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、更に好適には、無機酸塩である。

【0036】

なお、本発明の化合物（I）は、水和物としても存在することができる。

【0037】

一般式（I）における好適な化合物として、以下の表1乃至表5に示す化合物を具体的に例示する。但し、本発明の化合物は、これらに限定されるものではない。

下記表1乃至表5における、略号の意味は以下のとおりである。即ち、

Acはアセチル基を表し、

tBuはt-ブチル基を表し、

Carはカルバモイル基を表し、

diMeCarはN,N-ジメチルカルバモイル基を表し、

diMeTcrはN,N-ジメチルチオカルバモイル基を表し、

diEtCarはN,N-ジエチルカルバモイル基を表し、

diPrCarはN,N-ジイソプロピルカルバモイル基を表し、

MeEtCarはN-メチル-N-エチルカルバモイル基を表し、

Etはエチル基を表し、

Meはメチル基を表し、

diMeNはジメチルアミノ基を表し、

MeEtNはメチルエチルアミノ基を表し、

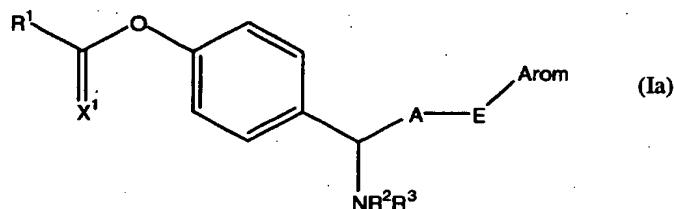
MeOCOはメトキシカルボニル基を表し、

Morはモルホリノ基を表し、

Mtdoはメチレンジオキシ基を表し、
 pentaFPhは、ペンタフルオロフェニル基を表し、
 Phはフェニル基を表し、
 Prはプロピル基を表し、
 iPrはイソプロピル基を表し、
 Py-2-ylはピリジン-2-イル基を表し、
 Py-3-ylはピリジン-3-イル基を表し、
 Py-4-ylはピリジン-4-イル基を表し、
 Thi-3-ylはチオフェン-3-イル基を表す。

【0038】

【化3】



【0039】

【表1】

化合物番号	$R^1-(C=X^1)$	R^2R^3N	A	E	Arom
-------	---------------	-----------	---	---	------

1-1	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-2	EtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-3	EtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-MeO-Ph
1-4	Ac	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-5	tBu-(C=O)	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-6	diEtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-7	diEtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	O	4-Cl-Ph

1-8	diEtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
1-9	diPrCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-10	MeEtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
1-11	Mor-(C=O)	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-12	diMeTcr	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-13	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-Cl-Ph
1-14	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-CF ₃ -Ph
1-15	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-MeO-Ph
1-16	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	4-MeO-Ph
1-17	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	3-MeO-4-MeO-Ph
1-18	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	3,4-Mtdo-Ph
1-19	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-NO ₂ -Ph
1-20	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	3-F-4-F-Ph
1-21	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
1-22	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	4-Cl-Ph
1-23	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	4-NO ₂ -Ph
1-24	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	3-F-4-F-Ph
1-25	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_3$	-	4-F-Ph
1-26	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_3$	-	4-Cl-Ph
1-27	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_3$	-	4-NO ₂ -Ph
1-28	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_3$	-	3-F-4-F-Ph
1-29	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_3$	-	4-F-Ph
1-30	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_3$	-	4-Cl-Ph
1-31	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_3$	-	4-NO ₂ -Ph
1-32	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_3$	-	3-F-4-F-Ph
1-33	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-F-Ph
1-34	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-Cl-Ph
1-35	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-NO ₂ -Ph
1-36	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	3-F-4-F-Ph

1-37	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-F-Ph
1-38	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-Cl-Ph
1-39	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-NO ₂ -Ph
1-40	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	3-F-4-F-Ph
1-41	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
1-42	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
1-43	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
1-44	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	S	3-F-4-F-Ph
1-45	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
1-46	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
1-47	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
1-48	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	S	3-F-4-F-Ph
1-49	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-F-Ph
1-50	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-Cl-Ph
1-51	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-F-Ph
1-52	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-Cl-Ph
1-53	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	4-NO ₂ -Ph
1-54	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NH	3-F-4-F-Ph
1-55	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-F-Ph
1-56	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-Cl-Ph
1-57	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	4-NO ₂ -Ph
1-58	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NH	3-F-4-F-Ph
1-59	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	4-Cl-Ph
1-60	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	3-F-Ph
1-61	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	NAc	4-NO ₂ -Ph
1-62	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	4-Cl-Ph
1-63	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	3-F-Ph
1-64	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	NAc	4-NO ₂ -Ph
1-65	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph

1-66	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
1-67	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
1-68	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
1-69	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
1-70	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph
1-71	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
1-72	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
1-73	diMeCar	PrNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
1-74	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Ph
1-75	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
1-76	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
1-77	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-Ph
1-78	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
1-79	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
1-80	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-Ph
1-81	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Br-Ph
1-82	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Me-Ph
1-83	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-Ph
1-84	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Ph
1-85	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-CF ₃ -Ph
1-86	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-MeO-Ph
1-87	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-MeO-Ph
1-88	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-MeO-Ph
1-89	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Ac-Ph
1-90	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Ac-Ph
1-91	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-CN-Ph
1-92	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
1-93	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Ph
1-94	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph

1-95	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-NH ₂ -Ph
1-96	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-NH ₂ -Ph
1-97	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-AcNH-Ph
1-98	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-AcNH-Ph
1-99	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-COOH-Ph
1-100	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3,4-Mtdo-Ph
1-101	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-F-4-F-Ph
1-102	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-F-4-F-Ph
1-103	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-F-5-F-Ph
1-104	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-F-4-Cl-Ph
1-105	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
1-106	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
1-107	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-Cl-Ph
1-108	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
1-109	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-4-F-Ph
1-110	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-4-Cl-Ph
1-111	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Me-4-F-Ph
1-112	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Me-4-Cl-Ph
1-113	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
1-114	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Me-Ph
1-115	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
1-116	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
1-117	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-F-4-F-5-F-Ph
1-118	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-F-3-F-5-F-Ph
1-119	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	Py-3-y1
1-120	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	5-Cl-Py-3-y1
1-121	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Me-Py-3-y1
1-122	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	6-Me-Py-3-y1
1-123	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	Py-2-y1

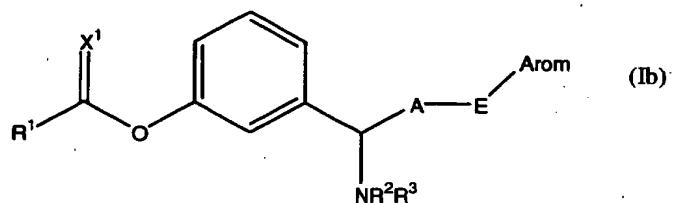
1-124	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-Cl-Py-2-yl
1-125	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
1-126	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
1-127	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Py-4-yl
1-128	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
1-129	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Thi-3-yl
1-130	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
1-131	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Ph
1-132	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
1-133	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
1-134	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-Ph
1-135	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
1-136	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
1-137	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-Ph
1-138	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Br-Ph
1-139	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Me-Ph
1-140	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-Ph
1-141	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Ph
1-142	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-CF ₃ -Ph
1-143	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-MeO-Ph
1-144	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-MeO-Ph
1-145	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-MeO-Ph
1-146	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-Ac-Ph
1-147	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Ac-Ph
1-148	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-CN-Ph
1-149	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
1-150	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-NO ₂ -Ph
1-151	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph
1-152	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-NH ₂ -Ph

1-153	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NH ₂ -Ph
1-154	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-AcNH-Ph
1-155	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-AcNH-Ph
1-156	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	4-COOH-Ph
1-157	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3,4-Mtdo-Ph
1-158	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-F-Ph
1-159	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph
1-160	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-5-F-Ph
1-161	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-Cl-Ph
1-162	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
1-163	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
1-164	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-Cl-Ph
1-165	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
1-166	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-F-Ph
1-167	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-4-Cl-Ph
1-168	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-F-Ph
1-169	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-4-Cl-Ph
1-170	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
1-171	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Me-Ph
1-172	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
1-173	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
1-174	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-5-F-Ph
1-175	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-F-3-F-5-F-Ph
1-176	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-3-y1
1-177	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	5-Cl-Py-3-y1
1-178	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Py-3-y1
1-179	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-Me-Py-3-y1
1-180	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	Py-2-y1
1-181	diMeCar	diMeN	(CH ₂) ₂	0	6-Cl-Py-2-y1

1-182	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
1-183	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
1-184	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	Py-4-yl
1-185	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
1-186	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	Thi-3-yl
1-187	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
1-188	diMeCar	MeEtN	$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
1-189	diMeCar	MeEtN	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
1-190	diMeCar	MeEtN	$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
1-191	diMeCar	MeEtN	$(CH_2)_2$	0	3-F-4-F-Ph
1-192	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_3$	0	4-F-Ph
1-193	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_3$	0	4-Cl-Ph
1-194	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_3$	0	4-NO ₂ -Ph
1-195	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_2$	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
1-196	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
1-197	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_2$	S	2-F-4-NO ₂ -Ph
1-198	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	S	2-F-4-NO ₂ -Ph
1-199	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_2$	0	4-MeS-Ph
1-200	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	4-MeS-Ph
1-201	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_2$	S	4-MeS-Ph
1-202	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	S	4-MeS-Ph
1-203	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_2$	0	pentaFPh
1-204	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	0	pentaFPh
1-205	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_2$	0	naphtalene-1-yl
1-206	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_2$	0	quinoline-6-yl
1-207	diMeCar	MeHN	$(CH_2)_2$	0	naphtalene-2-yl

【0040】

【化4】



【0041】

【表2】

化合物番号	$R^1-(C=X^1)$	R^2R^3N	A	E	Arom
2-1	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
2-2	EtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	O	4-F-Ph
2-3	EtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-MeO-Ph
2-4	Ac	MeNH	$(CH_2)_2$	O	4-F-Ph
2-5	tBu-(C=O)	MeNH	$(CH_2)_2$	O	4-F-Ph
2-6	diEtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	O	4-F-Ph
2-7	diEtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-Cl-Ph
2-8	diEtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	3-Cl-Ph
2-9	diPrCar	MeNH	$(CH_2)_2$	O	4-F-Ph
2-10	MeEtCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-Cl-Ph
2-11	Mor-(C=O)	MeNH	$(CH_2)_2$	O	4-F-Ph
2-12	diMeTcr	MeNH	$(CH_2)_2$	O	4-F-Ph
2-13	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-Cl-Ph
2-14	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-CF ₃ -Ph
2-15	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-MeO-Ph
2-16	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	4-MeO-Ph
2-17	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	3-MeO-4-MeO-Ph

2-18	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	3,4-Mtdo-Ph
2-19	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	4-NO ₂ -Ph
2-20	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	-	3-F-4-F-Ph
2-21	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	4-F-Ph
2-22	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	4-Cl-Ph
2-23	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	4-NO ₂ -Ph
2-24	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	-	3-F-4-F-Ph
2-25	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_3$	-	4-F-Ph
2-26	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_3$	-	4-Cl-Ph
2-27	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_3$	-	4-NO ₂ -Ph
2-28	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_3$	-	3-F-4-F-Ph
2-29	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_3$	-	4-F-Ph
2-30	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_3$	-	4-Cl-Ph
2-31	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_3$	-	4-NO ₂ -Ph
2-32	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_3$	-	3-F-4-F-Ph
2-33	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-F-Ph
2-34	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-Cl-Ph
2-35	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	4-NO ₂ -Ph
2-36	diMeCar	MeNH	CH ₂	0	3-F-4-F-Ph
2-37	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-F-Ph
2-38	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-Cl-Ph
2-39	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	4-NO ₂ -Ph
2-40	diMeCar	diMeN	CH ₂	0	3-F-4-F-Ph
2-41	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	S	4-F-Ph
2-42	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	S	4-Cl-Ph
2-43	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
2-44	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	S	3-F-4-F-Ph
2-45	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	S	4-F-Ph
2-46	diMeCar	diMeN	$(CH_2)_2$	S	4-Cl-Ph

2-47	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
2-48	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-4-F-Ph
2-49	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NH	4-F-Ph
2-50	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NH	4-Cl-Ph
2-51	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NH	3-F-Ph
2-52	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NH	3-Cl-Ph
2-53	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NH	4-NO ₂ -Ph
2-54	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NH	3-F-4-F-Ph
2-55	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	NH	4-F-Ph
2-56	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	NH	4-Cl-Ph
2-57	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	NH	4-NO ₂ -Ph
2-58	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	NH	3-F-4-F-Ph
2-59	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NAc	4-Cl-Ph
2-60	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NAc	3-F-Ph
2-61	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	NAc	4-NO ₂ -Ph
2-62	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	NAc	4-Cl-Ph
2-63	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	NAc	3-F-Ph
2-64	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	NAc	4-NO ₂ -Ph
2-65	diMeCar	NH ₂	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
2-66	diMeCar	NH ₂	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
2-67	diMeCar	EtNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
2-68	diMeCar	EtNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
2-69	diMeCar	EtNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
2-70	diMeCar	EtNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-NO ₂ -Ph
2-71	diMeCar	EtNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
2-72	diMeCar	EtNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-4-F-Ph
2-73	diMeCar	PrNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
2-74	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	Ph
2-75	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph

2-76	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
2-77	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-Ph
2-78	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
2-79	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
2-80	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-Ph
2-81	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Br-Ph
2-82	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Me-Ph
2-83	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-Ph
2-84	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-Ph
2-85	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-CF ₃ -Ph
2-86	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-MeO-Ph
2-87	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-MeO-Ph
2-88	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-MeO-Ph
2-89	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Ac-Ph
2-90	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Ac-Ph
2-91	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-CN-Ph
2-92	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
2-93	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-NO ₂ -Ph
2-94	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-NO ₂ -Ph
2-95	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NH ₂ -Ph
2-96	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-NH ₂ -Ph
2-97	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-AcNH-Ph
2-98	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-AcNH-Ph
2-99	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-COOH-Ph
2-100	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3,4-Mtdo-Ph
2-101	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-4-F-Ph
2-102	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-F-Ph
2-103	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-5-F-Ph
2-104	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-Cl-Ph

2-105	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
2-106	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
2-107	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-Cl-Ph
2-108	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
2-109	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-4-F-Ph
2-110	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-4-Cl-Ph
2-111	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-4-F-Ph
2-112	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-4-Cl-Ph
2-113	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
2-114	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Me-Ph
2-115	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
2-116	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
2-117	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-F-5-F-Ph
2-118	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-3-F-5-F-Ph
2-119	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-3-yl
2-120	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	5-Cl-Py-3-yl
2-121	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-Py-3-yl
2-122	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-Me-Py-3-yl
2-123	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-2-yl
2-124	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-Cl-Py-2-yl
2-125	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
2-126	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
2-127	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-4-yl
2-128	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
2-129	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	Thi-3-yl
2-130	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
2-131	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Ph
2-132	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
2-133	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph

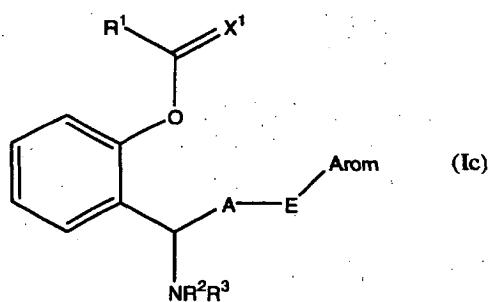
2-134	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-Ph
2-135	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
2-136	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
2-137	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-Ph
2-138	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Br-Ph
2-139	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Me-Ph
2-140	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-Ph
2-141	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-Ph
2-142	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-CF ₃ -Ph
2-143	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-MeO-Ph
2-144	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-MeO-Ph
2-145	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-MeO-Ph
2-146	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Ac-Ph
2-147	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Ac-Ph
2-148	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-CN-Ph
2-149	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
2-150	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-NO ₂ -Ph
2-151	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-NO ₂ -Ph
2-152	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NH ₂ -Ph
2-153	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-NH ₂ -Ph
2-154	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-AcNH-Ph
2-155	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-AcNH-Ph
2-156	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-COOH-Ph
2-157	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3,4-Mtdo-Ph
2-158	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-4-F-Ph
2-159	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-F-Ph
2-160	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-5-F-Ph
2-161	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-Cl-Ph
2-162	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-4-NO ₂ -Ph

2-163	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
2-164	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-Cl-Ph
2-165	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
2-166	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-4-F-Ph
2-167	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-4-Cl-Ph
2-168	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-4-F-Ph
2-169	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-4-Cl-Ph
2-170	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
2-171	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Me-Ph
2-172	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
2-173	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
2-174	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-F-5-F-Ph
2-175	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-3-F-5-F-Ph
2-176	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-3-yl
2-177	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	5-Cl-Py-3-yl
2-178	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-Py-3-yl
2-179	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-Me-Py-3-yl
2-180	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-2-yl
2-181	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-Cl-Py-2-yl
2-182	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
2-183	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
2-184	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-4-yl
2-185	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
2-186	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Thi-3-yl
2-187	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
2-188	diMeCar	MeEtN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
2-189	diMeCar	MeEtN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
2-190	diMeCar	MeEtN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
2-191	diMeCar	MeEtN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-F-Ph

2-192	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-F-Ph
2-193	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-Cl-Ph
2-194	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-NO ₂ -Ph
2-195	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
2-196	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
2-197	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-F-4-NO ₂ -Ph
2-198	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-F-4-NO ₂ -Ph
2-199	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-MeS-Ph
2-200	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-MeS-Ph
2-201	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-MeS-Ph
2-202	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-MeS-Ph
2-203	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_2$	0	pentaFPh
2-204	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	pentaFPh
2-205	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_2$	0	naphtalene-1-yl
2-206	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_2$	0	quinoline-6-yl
2-207	diMeCar	MeHN	$(\text{CH}_2)_2$	0	naphtalene-2-yl

【0042】

【化5】



【0043】

【表3】

化合物 $R^1-(C=X^1)$ R^2R^3N A E Arom

番号

番号						
3-1	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph	
3-2	diMeCar	NH ₂	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph	
3-3	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph	
3-4	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph	
3-5	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph	
3-6	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-NO ₂ -Ph	
3-7	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph	
3-8	diMeCar	EtNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-4-F-Ph	
3-9	diMeCar	PrNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph	
3-10	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	Ph	
3-11	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph	
3-12	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph	
3-13	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-F-Ph	
3-14	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph	
3-15	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph	
3-16	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-Ph	
3-17	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Br-Ph	
3-18	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Me-Ph	
3-19	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Me-Ph	
3-20	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-Me-Ph	
3-21	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-CF ₃ -Ph	
3-22	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-MeO-Ph	
3-23	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-MeO-Ph	
3-24	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	2-MeO-Ph	
3-25	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	4-Ac-Ph	
3-26	diMeCar	MeNH	(CH ₂) ₂	0	3-Ac-Ph	

3-27	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-CN-Ph
3-28	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
3-29	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-NO ₂ -Ph
3-30	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-NO ₂ -Ph
3-31	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-NH ₂ -Ph
3-32	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-NH ₂ -Ph
3-33	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-AcNH-Ph
3-34	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-AcNH-Ph
3-35	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	4-COOH-Ph
3-36	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3,4-Mtdo-Ph
3-37	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-F-4-F-Ph
3-38	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-F-4-F-Ph
3-39	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-F-5-F-Ph
3-40	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-F-4-Cl-Ph
3-41	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-F-4-NO ₂ -Ph
3-42	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
3-43	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-Cl-Ph
3-44	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
3-45	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-4-F-Ph
3-46	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-4-Cl-Ph
3-47	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Me-4-F-Ph
3-48	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-Me-4-Cl-Ph
3-49	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
3-50	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Me-Ph
3-51	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-NO ₂ -Ph
3-52	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-NO ₂ -4-Cl-Ph
3-53	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	3-F-4-F-5-F-Ph
3-54	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	2-F-3-F-5-F-Ph
3-55	diMeCar	MeNH	$(CH_2)_2$	0	Py-3-y1

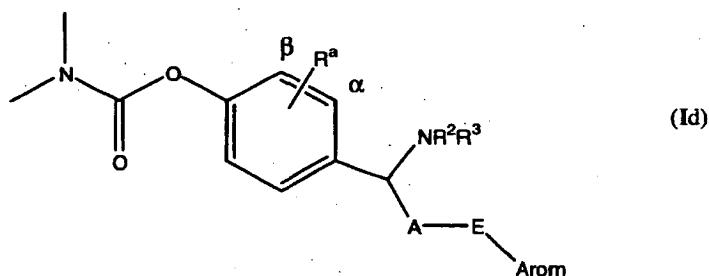
3-56	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	5-Cl-Py-3-yl
3-57	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-Py-3-yl
3-58	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-Me-Py-3-yl
3-59	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-2-yl
3-60	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-Cl-Py-2-yl
3-61	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
3-62	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
3-63	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-4-yl
3-64	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
3-65	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	Thi-3-yl
3-66	diMeCar	MeNH	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-MeOCO-Thi-3-yl
3-67	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Ph
3-68	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
3-69	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
3-70	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-Ph
3-71	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
3-72	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
3-73	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-Ph
3-74	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Br-Ph
3-75	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Me-Ph
3-76	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-Ph
3-77	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-Ph
3-78	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-CF ₃ -Ph
3-79	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-MeO-Ph
3-80	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-MeO-Ph
3-81	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-MeO-Ph
3-82	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Ac-Ph
3-83	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Ac-Ph
3-84	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-CN-Ph

3-85	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4- NO_2 -Ph
3-86	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2- NO_2 -Ph
3-87	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3- NO_2 -Ph
3-88	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4- NH_2 -Ph
3-89	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3- NH_2 -Ph
3-90	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-AcNH-Ph
3-91	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-AcNH-Ph
3-92	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-COOH-Ph
3-93	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3,4-Mtdo-Ph
3-94	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-4-F-Ph
3-95	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-F-Ph
3-96	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-5-F-Ph
3-97	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-Cl-Ph
3-98	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-4- NO_2 -Ph
3-99	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
3-100	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-Cl-Ph
3-101	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4- NO_2 -Ph
3-102	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-4-F-Ph
3-103	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-4-Cl-Ph
3-104	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-4-F-Ph
3-105	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-4-Cl-Ph
3-106	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
3-107	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Me-Ph
3-108	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4- NO_2 -Ph
3-109	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3- NO_2 -4-Cl-Ph
3-110	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-4-F-5-F-Ph
3-111	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-F-3-F-5-F-Ph
3-112	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-3-y1
3-113	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	5-Cl-Py-3-y1

3-114	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Me-Py-3-yl
3-115	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-Me-Py-3-yl
3-116	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-2-yl
3-117	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-Cl-Py-2-yl
3-118	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-CF ₃ -Py-2-yl
3-119	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	6-NO ₂ -Py-2-yl
3-120	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Py-4-yl
3-121	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-NO ₂ -Py-4-yl
3-122	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	Thi-3-yl
3-123	diMeCar	diMeN	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-MeOCO-Thi-3-yl

【0044】

【化6】



【0045】

【表4】

化合物番号	R ^a	R ²	R ³	A	E	Arom
4-1	α -Me	H	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
4-2	α -Me	H	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
4-3	α -Me	H	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
4-4	α -Me	H	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph

4-5	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
4-6	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
4-7	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-8	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-9	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
4-10	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-11	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
4-12	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
4-13	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
4-14	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
4-15	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
4-16	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
4-17	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-18	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-19	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
4-20	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-21	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
4-22	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
4-23	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
4-24	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
4-25	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
4-26	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
4-27	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-28	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-29	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
4-30	α -(CH ₂)-	H		$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-31	α -(CH ₂)-	Me		$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
4-32	α -(CH ₂)-	Me		$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
4-33	α -(CH ₂)-	Me		$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph

4-34	$\alpha-(\text{CH}_2)-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
4-35	$\alpha-(\text{CH}_2)-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
4-36	$\alpha-(\text{CH}_2)-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
4-37	$\alpha-(\text{CH}_2)-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-38	$\alpha-(\text{CH}_2)-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-39	$\alpha-(\text{CH}_2)-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
4-40	$\alpha-(\text{CH}_2)-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-41	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
4-42	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
4-43	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
4-44	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
4-45	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
4-46	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
4-47	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-48	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-49	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
4-50	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-51	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
4-52	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
4-53	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
4-54	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
4-55	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
4-56	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
4-57	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-58	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-59	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
4-60	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-61	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
4-62	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph

4-63	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
4-64	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
4-65	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
4-66	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
4-67	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
4-68	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-69	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
4-70	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
4-71	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-F-Ph
4-72	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-NO ₂ -Ph
4-73	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-Cl-Ph
4-74	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-F-Ph
4-75	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Cl-Ph
4-76	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-SMe-Ph
4-77	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-3-Me-Ph
4-78	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-79	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-F-Ph
4-80	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Me-4-Cl-Ph
4-81	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
4-82	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
4-83	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
4-84	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
4-85	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Cl-Ph
4-86	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-SMe-Ph
4-87	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-3-Me-Ph
4-88	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-89	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-F-Ph
4-90	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Me-4-Cl-Ph
4-91	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph

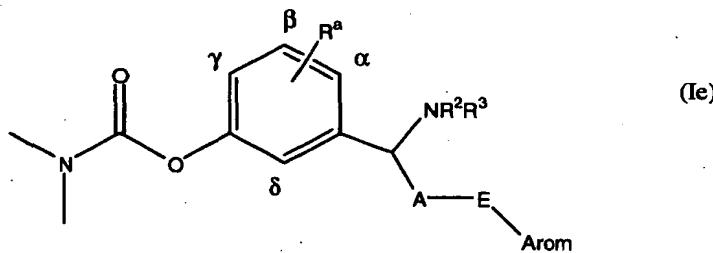
4-92	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
4-93	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
4-94	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
4-95	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
4-96	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
4-97	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-98	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-99	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
4-100	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-101	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
4-102	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
4-103	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
4-104	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
4-105	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
4-106	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
4-107	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
4-108	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-109	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
4-110	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
4-111	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-F-Ph
4-112	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-NO ₂ -Ph
4-113	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-Cl-Ph
4-114	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-F-Ph
4-115	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Cl-Ph
4-116	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-SMe-Ph
4-117	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-118	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-119	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-F-Ph
4-120	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Me-4-Cl-Ph

4-121	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
4-122	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
4-123	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
4-124	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
4-125	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
4-126	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph
4-127	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-128	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-129	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
4-130	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-131	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
4-132	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
4-133	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
4-134	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
4-135	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
4-136	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph
4-137	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-3-Me-Ph
4-138	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-139	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
4-140	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
4-141	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
4-142	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
4-143	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
4-144	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-F-Ph
4-145	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Cl-Ph
4-146	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-SMe-Ph
4-147	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-3-Me-Ph
4-148	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-149	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-F-Ph

4-150	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Me-4-Cl-Ph
4-151	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-F-Ph
4-152	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-NO ₂ -Ph
4-153	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-Cl-Ph
4-154	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-F-Ph
4-155	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-Cl-Ph
4-156	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	4-SMe-Ph
4-157	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-3-Me-Ph
4-158	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
4-159	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	2-Cl-4-F-Ph
4-160	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	O	3-Me-4-Cl-Ph

【0046】

【化7】



【0047】

【表5】

化合物番号	R ^a	R ²	R ³	A	E	Arom
5-1	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-F-Ph
5-2	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-NO ₂ -Ph
5-3	α -Me	H	Me	(CH ₂) ₂	O	4-Cl-Ph

5-4	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
5-5	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-6	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-7	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-8	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-9	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-10	α -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-11	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
5-12	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
5-13	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-14	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
5-15	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-16	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-17	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-18	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-19	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-20	β -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-21	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
5-22	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
5-23	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-24	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
5-25	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-26	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-27	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-28	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-29	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-30	γ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-31	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
5-32	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph

5-33	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-34	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
5-35	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-36	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-37	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-38	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4- NO_2 -Ph
5-39	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-40	δ -Me	H	Me	$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-41	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
5-42	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	4- NO_2 -Ph
5-43	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-44	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
5-45	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-46	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-47	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-48	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4- NO_2 -Ph
5-49	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-50	α -(CH_2)-	H		$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-51	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph
5-52	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	4- NO_2 -Ph
5-53	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-54	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	3-F-Ph
5-55	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-56	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-57	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-58	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4- NO_2 -Ph
5-59	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-60	α -(CH_2)-	Me		$(CH_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-61	α -(CH_2) ₂ -	H		$(CH_2)_2$	0	4-F-Ph

5-62	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
5-63	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
5-64	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
5-65	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Cl-Ph
5-66	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-SMe-Ph
5-67	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-3-Me-Ph
5-68	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-69	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-F-Ph
5-70	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Me-4-Cl-Ph
5-71	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
5-72	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
5-73	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
5-74	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
5-75	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Cl-Ph
5-76	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-SMe-Ph
5-77	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-3-Me-Ph
5-78	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-79	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-F-Ph
5-80	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Me-4-Cl-Ph
5-81	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
5-82	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
5-83	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
5-84	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
5-85	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
5-86	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
5-87	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
5-88	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-89	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
5-90	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph

5-91	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-F-Ph
5-92	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-NO ₂ -Ph
5-93	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-Cl-Ph
5-94	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-F-Ph
5-95	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Cl-Ph
5-96	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-SMe-Ph
5-97	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-98	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-99	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-100	$\alpha-(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-101	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
5-102	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
5-103	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-104	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
5-105	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-106	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-107	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-108	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-109	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-110	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-111	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
5-112	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
5-113	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-114	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
5-115	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-116	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-117	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-118	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-119	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph

5-120	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Me-4-Cl-Ph
5-121	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
5-122	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
5-123	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
5-124	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
5-125	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
5-126	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
5-127	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
5-128	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-129	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
5-130	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
5-131	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-F-Ph
5-132	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-NO ₂ -Ph
5-133	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-Cl-Ph
5-134	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-F-Ph
5-135	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Cl-Ph
5-136	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-SMe-Ph
5-137	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-3-Me-Ph
5-138	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-139	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-F-Ph
5-140	$\alpha-(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Me-4-Cl-Ph
5-141	$\alpha-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
5-142	$\alpha-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
5-143	$\alpha-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
5-144	$\alpha-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
5-145	$\alpha-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Cl-Ph
5-146	$\alpha-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-SMe-Ph
5-147	$\alpha-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-3-Me-Ph
5-148	$\alpha-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph

5-149	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
5-150	α -CH=CH-CH ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-151	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
5-152	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
5-153	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
5-154	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
5-155	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
5-156	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph
5-157	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-158	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-159	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
5-160	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-161	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
5-162	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
5-163	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
5-164	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-F-Ph
5-165	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Cl-Ph
5-166	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-SMe-Ph
5-167	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-3-Me-Ph
5-168	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-169	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-F-Ph
5-170	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Me-4-Cl-Ph
5-171	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	4-F-Ph
5-172	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	4-NO ₂ -Ph
5-173	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	4-Cl-Ph
5-174	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	3-F-Ph
5-175	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	3-Cl-Ph
5-176	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	4-SMe-Ph
5-177	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	2-Cl-3-Me-Ph

5-178	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-179	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	2-Cl-4-F-Ph
5-180	α -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-181	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
5-182	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
5-183	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
5-184	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
5-185	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
5-186	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph
5-187	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-188	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-189	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
5-190	δ -(CH ₂)-	H	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-191	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
5-192	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
5-193	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
5-194	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
5-195	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
5-196	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph
5-197	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-198	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-199	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
5-200	δ -(CH ₂)-	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-201	δ -(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	4-F-Ph
5-202	δ -(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	4-NO ₂ -Ph
5-203	δ -(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	4-Cl-Ph
5-204	δ -(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
5-205	δ -(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
5-206	δ -(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph

5-207	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-208	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-209	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-210	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-211	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
5-212	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
5-213	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-214	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
5-215	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-216	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-217	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-218	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-219	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-220	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-221	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
5-222	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
5-223	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
5-224	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph
5-225	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
5-226	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
5-227	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
5-228	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-229	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
5-230	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
5-231	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-F-Ph
5-232	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-NO ₂ -Ph
5-233	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-Cl-Ph
5-234	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-F-Ph
5-235	$\delta - (\text{CH}_2)_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Cl-Ph

5-236	$\delta -(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	4-SMe-Ph
5-237	$\delta -(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-238	$\delta -(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-239	$\delta -(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-240	$\delta -(\text{CH}_2)_2-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-241	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
5-242	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
5-243	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-244	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
5-245	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-246	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-247	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-248	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-249	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-250	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-251	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-F-Ph
5-252	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-NO ₂ -Ph
5-253	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-Cl-Ph
5-254	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-F-Ph
5-255	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Cl-Ph
5-256	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	4-SMe-Ph
5-257	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-258	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-259	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	2-Cl-4-F-Ph
5-260	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-261	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-F-Ph
5-262	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-NO ₂ -Ph
5-263	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-Cl-Ph
5-264	$\delta -(\text{CH}_2)_3-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-F-Ph

5-265	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Cl-Ph
5-266	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	4-SMe-Ph
5-267	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-3-Me-Ph
5-268	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-269	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	2-Cl-4-F-Ph
5-270	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	S	3-Me-4-Cl-Ph
5-271	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-F-Ph
5-272	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-NO ₂ -Ph
5-273	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-Cl-Ph
5-274	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-F-Ph
5-275	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Cl-Ph
5-276	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	4-SMe-Ph
5-277	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-3-Me-Ph
5-278	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-279	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	2-Cl-4-F-Ph
5-280	$\delta -(\text{CH}_2)_3^-$	Me	$(\text{CH}_2)_3$	O	3-Me-4-Cl-Ph
5-281	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
5-282	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
5-283	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph
5-284	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-F-Ph
5-285	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Cl-Ph
5-286	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-SMe-Ph
5-287	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-3-Me-Ph
5-288	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-289	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	2-Cl-4-F-Ph
5-290	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H	$(\text{CH}_2)_2$	O	3-Me-4-Cl-Ph
5-291	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-F-Ph
5-292	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-NO ₂ -Ph
5-293	$\delta -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	Me	$(\text{CH}_2)_2$	O	4-Cl-Ph

5-294	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-F-Ph
5-295	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Cl-Ph
5-296	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	4-SMe-Ph
5-297	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-298	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-299	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	2-Cl-4-F-Ph
5-300	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	0	3-Me-4-Cl-Ph
5-301	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-F-Ph
5-302	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-NO ₂ -Ph
5-303	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-Cl-Ph
5-304	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-F-Ph
5-305	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Cl-Ph
5-306	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	4-SMe-Ph
5-307	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-3-Me-Ph
5-308	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-309	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	2-Cl-4-F-Ph
5-310	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₂	S	3-Me-4-Cl-Ph
5-311	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	4-F-Ph
5-312	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	4-NO ₂ -Ph
5-313	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	4-Cl-Ph
5-314	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	3-F-Ph
5-315	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	3-Cl-Ph
5-316	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	4-SMe-Ph
5-317	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	2-Cl-3-Me-Ph
5-318	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	2-Cl-4-NO ₂ -Ph
5-319	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	2-Cl-4-F-Ph
5-320	δ -CH=CH-CH ₂ -	Me	(CH ₂) ₃	0	3-Me-4-Cl-Ph

上記例示化合物の内、好適な化合物は、化合物番号1-1, 1-7, 1-8, 1-10, 1-13, 1-19

,1-23,1-26,1-33,1-34,1-35,1-36,1-37,1-38,1-39,1-40,1-41,1-42,1-43,1-45,1-46,1-47,1-48,1-49,1-50,1-51,1-52,1-53,1-541-55,1-56,1-57,1-58,1-59,1-60,1-61,1-65,1-66,1-67,1-68,1-70,1-71,1-72,1-74,1-75,1-76,1-77,1-78,1-79,1-80,1-81,1-82,1-83,1-84,1-85,1-86,1-87,1-88,1-89,1-90,1-91,1-92,1-93,1-94,1-95,1-96,1-97,1-98,1-99,1-100,1-101,1-102,1-103,1-104,1-105,1-106,1-107,1-108,1-109,1-110,1-111,1-112,1-113,1-114,1-115,1-116,1-117,1-118,1-119,1-120,1-121,1-122,1-123,1-124,1-125,1-126,1-128,1-129,1-132,1-133,1-134,1-135,1-136,1-137,1-138,1-142,1-143,1-144,1-145,1-146,1-148,1-149,1-150,1-151,1-152,1-153,1-154,1-155,1-156,1-157,1-158,1-160,1-161,1-162,1-163,1-165,1-174,1-180,1-181,1-182,1-183,1-187,1-188,1-189,1-190,1-191,1-192,1-193,1-194,1-195,1-196,1-199,1-200,1-203,1-204,1-205,1-206,2-1,2-2,2-3,2-4,2-5,2-6,2-9,2-11,2-12,2-13,2-14,2-15,2-16,2-17,2-18,2-19,2-22,2-24,2-25,2-26,2-27,2-41,2-42,2-43,2-49,2-51,2-53,2-65,2-67,2-73,2-75,2-76,2-77,2-78,2-79,2-80,2-81,2-82,2-85,2-86,2-87,2-88,2-89,2-90,2-91,2-92,2-93,2-94,2-95,2-96,2-97,2-98,2-100,2-101,2-102,2-103,2-104,2-105,2-106,2-107,2-108,2-109,2-132,2-133,2-134,2-135,2-136,2-137,2-138,2-142,2-143,2-144,2-145,2-146,2-147,2-148,2-149,2-150,2-151,2-152,2-154,2-155,2-157,2-158,2-159,2-160,2-161,2-167,2-173,2-192,2-193,2-194,2-199,2-200,3-1,3-12,3-14,3-15,3-17,3-21,3-25,3-26,3-27,3-28,3-29,3-30,3-68,3-69,3-71,3-72,3-74,3-78,3-82,3-83,3-84,3-85,3-87,3-88,3-89,3-90,3-91,4-2,4-3,4-6,4-12,4-13,4-16,4-52,4-58,4-60,4-98,4-132,4-136,4-139,4-140,5-73,5-160及び5-300の化合物であり、更に好適には、化合物番号1-1,1-7,1-8,1-10,1-13,1-19,1-23,1-26,1-34,1-39,1-41,1-42,1-43,1-45,1-46,1-47,1-49,1-50,1-51,1-52,1-53,1-59,1-60,1-61,1-66,1-67,1-68,1-70,1-71,1-72,1-74,1-75,1-76,1-77,1-78,1-79,1-80,1-81,1-82,1-84,1-85,1-86,1-87,1-88,1-89,1-90,1-91,1-92,1-93,1-94,1-95,1-96,1-97,1-98,1-99,1-101,1-102,1-103,1-104,1-105,1-106,1-107,1-108,1-109,1-110,1-111,1-112,1-113,1-114,1-115,1-116,1-117,1-118,1-119,1-120,1-121,1-122,1-123,1-124,1-125,1-126,1-128,1-129,1-132,1-133,1-134,1-135,1-136,1-137,1-142,1-146,1-149,1-151,1-156,1-158,1-159

,1-160,1-165,1-174,1-180,1-181,1-182,1-183,1-187,1-188,1-189,1-190,1-191,1-192,1-193,1-194,1-195,1-199,1-200,2-1,2-2,2-3,2-4,2-5,2-6,2-9,2-11,2-12,2-13,2-14,2-15,2-16,2-17,2-18,2-22,2-25,2-26,2-65,2-67,2-73,2-75,2-78,2-79,2-82,2-86,2-88,2-92,2-94,2-104,2-109,2-132,2-135,2-136,2-142,2-149,2-161,2-167,2-194,2-199,2-200,4-2,4-12,4-60,4-132及び4-139の化合物であり、更により好適には、以下の化合物、

化合物番号1-75：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-76：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-78：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル

化合物番号1-79：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-92：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-ニトロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-102：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-104：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-108：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-132：ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-133：ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-135：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル、

化合物番号1-136：ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-クロロフェノキシ)

-1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号1-149: ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル、

化合物番号1-159: ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号1-165: ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル、

化合物番号2-92: ジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル、

化合物番号2-149: ジメチルカルバミン酸 3-[1-ジメチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル、及び、

化合物番号4-132: ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(4-ニトロフェノキシ)-エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルエステル、

である。

【0048】

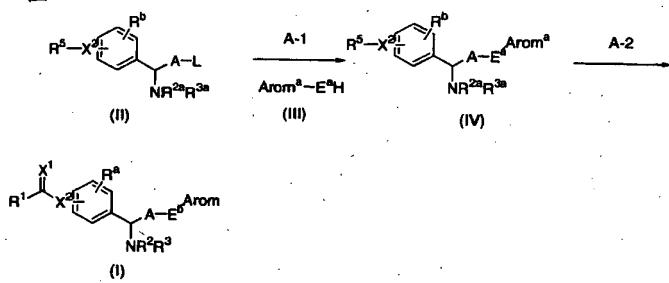
【発明の実施の形態】

本発明の化合物(I)は、以下に述べるA法乃至C法によって得ることができる。

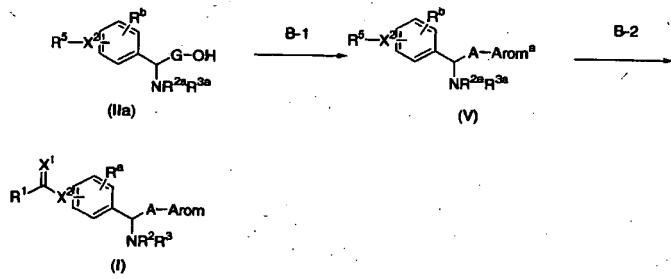
【0049】

【化8】

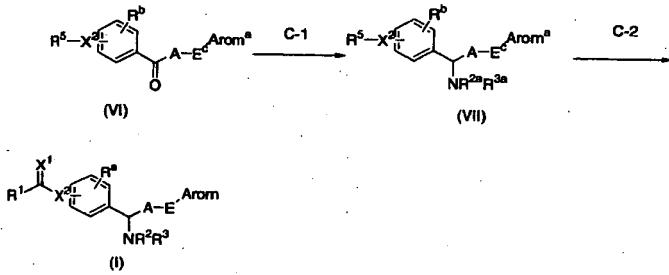
A法



B法



C法



【0050】

上記において、 R^1 乃至 R^3 、 R^a 、 A 、 $Arom$ 、 E 、 X^1 及び X^2 は前述と同意義を示し、 R^{2a} は、前述の R^2 、アリル基、又は、アミノ基の保護基を示し、 R^{3a} は、前述の R^3 か、又は、アミノ基の保護基を示し、 R^5 は、水素原子、水酸基の保護基又は式 $R^1-C(=X)-$ 基（式中、 R^1 及び X^1 は前述と同意義を示す。）を示し、 R^b は、前述の R^a 、水酸基、脱離基で置換された水酸基又は、ビニル基を示し、 $Arom^a$ は、前述の $Arom$ か、又は、 $Arom$ 上のカルボキシ基、水酸基若しくはアミノ基が必要に応じて各々の官能基の保護基で保護されたものを示し、 E^a は酸素原子、硫黄原子、式 $-NH-$ 基、又は、式 $-NQ-$ 基（式中、 Q はアミノ基の保護基を表す。）を示し、 E^b は、前述の E から単結合を除いたものを示し、 E^c は単結合、酸素原子、硫黄原子

、式-NH-基、又は、式-NQ-基（式中、Qはアミノ基の保護基を表す。）を示し、GはC₁-C₅アルキレン基を示し、Lは水酸基又は脱離基を示す。

【0051】

R⁵及びArom^aにおける水酸基の保護基とは、反応の際に安定してヒドロキシ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、前記「脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；前記「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；前記「シリル基」；前記「アルコキシメチル基」；前記「置換エチル基」；前記「アラルキル基」；前記「アルコキシカルボニル基」；前記「アルケニルオキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げる事ができる。

【0052】

R^{2a}、R^{3a}、Arom^a及びQにおけるアミノ基の保護基とは、反応の際に安定してアミノ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、前記「脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；前記「アルコキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」；前記「シリル基」；前記「アラルキル基」；N,N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン又は(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのようなシップ塩基を形成する「置換されたメチレン基」；ベンゼンスルホニルのようなアリールスルホニル基、p-トルエンスルホニル、ペンタメチルベンゼンスルホニル、p-メトキシベンゼンスルホニル、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホニル又は3-メトキシ-4-t-ブチルベンゼンスルホニルのような低級アルキル、低級アルコキシで置換されたアリールスルホニル基等の「芳香族スルホニル基」；メタンスルホニル又はt-ブチルスルホニルのようなアルキルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル、トリシリルエタンスルホニル又はベンジルスルホニルのようなハロゲン原子、シリル基、アリール基で置換されたアルキルスルホニル等の「脂肪族スルホニル基」を挙げる事ができる。

【0053】

Arom^a におけるカルボキシ基の保護基は、反応の際に安定してカルボキシ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば前記「低級アルキル基」；前記「アルケニル基」；前記「アルキニル基」；前記「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」－「低級アルキル基」；前記「アラルキル基」；前記「シリル基」を挙げることができる。

【0054】

R^b 及び L における脱離基とは、求核試薬と反応して置換反応をするような官能基であれば特に限定はないが、そのような基としては、例えば、前記「ハロゲン原子」；メタンスルホニルオキシ又はエタンスルホニルオキシのような「低級アルキルスルホニルオキシ基」；トリフルオロメタンスルホニルオキシのような、「ハロゲン置換低級アルキルスルホニルオキシ基」；ベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基、 p －トルエンスルホニルオキシのような低級アルキル化アリールスルホニルオキシ基、パラクロロベゼンスルホニルオキシのようなハロゲン置換アリールスルホニルオキシ基等の「芳香族スルホニルオキシ基」を挙げる事ができる。

【0055】

以下A法乃至C法の各工程について詳述する。

(A法)

(A-1工程)

本工程は、後述するD法、E法、H法、I法又はJ法によって得られるか、公知であるか、又は、公知の化合物から容易に得られる化合物(II)と、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(III)とを塩基の存在下、反応させ、化合物(IV)を製造する工程である。

【0056】

本工程は、 E^a が酸素原子又は硫黄原子である場合に化合物(II)と化合物(III)がエーテルを形成する反応による(A-1a反応)か、又は、 Ea がアミノ基である場合に化合物(II)と化合物(III)がアミンを形成する反応により(A-1b反応)行われ

る。

(A-1a反応)

本反応は<方法1> (α) 化合物(III)の水酸基にアルキル又はアリールスルホニルハライド(好適には、メタンスルホニルクロリド)を反応させた後、(β) 化合物(II)と塩基存在下縮合させるか、<方法2> 化合物(III)と化合物(II)をブルティン・ケミカル・ソサイアティ・ジャパン、第40巻、2380頁(1967年) [Bull. Chem. Soc. Jap., 40, 2380 (1967).] に記載の光延反応に従い、縮合させることによって達成される。

<方法1>

(α) 水酸基とスルホニルハライドの反応

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類があげられ、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

【0057】

使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、イソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミンである。

【0058】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-20乃至50℃であり、好適には0乃至25℃である。

【0059】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至10時間であり、好適には10分乃至3時間である。

【0060】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン

、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。本工程の目的化合物は、精製することなく次工程に用いることができる。

【0061】

(β) 化合物(II)との縮合

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

【0062】

使用される塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド又はリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適には、金属水素化物類（特に水素化ナトリウム）である。

【0063】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、0乃至180℃であり、好適には0乃至50℃である。

【0064】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至24時間であり、好適には2乃至12時間である。

【0065】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0066】

<方法2>

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類又はエーテル類であり、更に好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

【0067】

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC₁—C₆アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC₆—C₁₀アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、C₁—C₄アルキルを置換基として有してもよいトリC₆—C₁₀アリールホスフィンであり得、好適にはトリC₁—C₆アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリC₆—C₁₀アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン

又はトリナフチルホスフィン) であり、更に好適には、トリC₆—C₁₀アリールホスフィン(特にトリフェニルホスフィン)である。

【0068】

使用されるアゾ化合物は、例えばアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジ-C₁—C₄アルキルであり得、好適にはアゾジカルボン酸ジエチルである。

【0069】

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0070】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分間乃至24時間であり、好適には10分間乃至12時間である。

【0071】

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合にはそれを濾去し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-1b反応)

本反応は(A-1a反応)の<方法1>と同様に行われる。

(A-2工程)

本工程は、A-1工程で得られた化合物(IV)に、必要に応じて、保護基の脱保護反応(A-2a反応)、アミンのN-アルキル化反応(A-2b反応)、水酸基のカルバモイル化反応(A-2c反応)及び、環化反応(A-2d反応)を行い、化合物(I)を製造する工程である。

(A-2a反応)

アミノ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

【0072】

アミノ基の保護基が、*t*-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基又は

-メトキシベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

【0073】

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

【0074】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；又は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエステル類（特に酢酸エチル）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）である。

【0075】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-20°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至80°Cである。

【0076】

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分

間乃至20時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

【0077】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0078】

尚、アミノ基の保護基がt-ブロキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することができる。

【0079】

使用されるシリル化合物は、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートであり、使用されるルイス酸は、例えば、塩化アルミニウムである。

【0080】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或は、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）又はニトリル類（特にアセトニトリル）である。

【0081】

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常-20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0082】

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常

10分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

【0083】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によつて更に精製できる。

【0084】

アミノ基の保護基が、アリルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中、1乃至3当量の2-エチルヘキサン酸カリ、マロン酸メチル、ジメドン又は水素化トリブチル錫存在下、テトラキス（トリフェニルホスфин）パラジウム又は塩化パラジウムビス（トリフェニルホスфин）と反応させることにより除去することができる。

【0085】

使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或は、酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）又はエステル類（特に酢酸エチル）である。

【0086】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常-10℃乃至80℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0087】

反応時間は原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至8時間である。

【0088】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、パラジウム触媒を濾去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0089】

水酸基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

【0090】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエ斯特類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは上記溶媒と水とを任意に混合した混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール）、アルコール類と水との混合溶媒である。

【0091】

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素又は水酸化パラジウム-炭素である。

【0092】

本工程は反応を効果的に行わせるために酸を加えることができる。使用される

酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸のような鉱酸またはピクリン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機酸であり得、好適には酢酸である。

【0093】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0094】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至24時間である。

【0095】

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去した後、濾液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

【0096】

カルボキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

【0097】

カルボキシ基の保護基として、低級アルキル基又はアリール基を使用した場合には、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

【0098】

酸としては、塩酸、硫酸、磷酸、臭化水素酸が用いられ、塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニアーメタノール溶液が用いられる。

【0099】

尚、塩基による加水分解では異性化が起こることがある。

【0100】

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、水又はメタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【0101】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

【0102】

カルボキシ基の保護基がジフェニルメチルのようなジアリール置換メチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

【0103】

使用される溶媒としては、アニソールのような芳香族炭化水素類が好ましく、使用される酸としては、トリフルオロ酢酸のような弗化有機酸が用いられる。

【0104】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒、使用される酸等により異なるが、通常は室温で30分乃至10時間実施される。

【0105】

カルボキシ基の保護基がアラルキル基又はハロゲノ低級アルキル基である場合には、通常、溶媒中、還元により除去される。

【0106】

還元方法としては、カルボキシ基の保護基がハロゲノ低級アルキル基である場合には、亜鉛-酢酸のような化学的還元による方法が好適であり、アラルキル基である場合には、パラジウム炭素、白金のような触媒を用い接触還元による方法を行なうか、又は硫化カリウム、硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を用いて、化学的還元による方法により実施される。

【0107】

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキ

サンのようなエーテル類；酢酸のような脂肪酸又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【0108】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び還元方法等により異なるが、通常は0℃乃至室温付近で、5分乃至12時間実施される。

【0109】

カルボキシ基の保護基がアルコキシメチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

【0110】

使用される酸としては、通常ブレンステッド酸として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、硫酸のような無機酸又は酢酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸である。

【0111】

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【0112】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸の種類等により異なるが、通常は0℃乃至50℃で、10分乃至18時間実施される。

【0113】

尚、カルボキシ基の保護基の除去を常法に従い、アンモニア処理により行なうと、アミド化することもできる。

【0114】

又、所望により、常法に従って、上記生成したカルボン酸を、水と酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒との混合溶媒に溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液のようなアルカリ金属炭酸塩若しくは重炭酸塩水溶液を、0℃乃至室温下に加え、次いで、pH7付近とし析出した沈殿を濾取することによりアルキル金属塩を製造することができる。

【0115】

更に、このようにして製造した塩、又は上記カルボン酸を、溶媒（好適には、テトラヒドロフランのようなエーテル類又はN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホトリアミド、トリエチルホスフェートのような極性溶媒類）中、2当量の塩基（好適には、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミンのような有機塩基、ナトリウムヒドリドのような水素化アルカリ金属塩類又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩若しくは重炭酸塩）と反応させ、これにアセトキシメチルクロリド、プロピオニルオキシメチルブロミドのような脂肪族アシルオキシメチルハライド類、1-メトキシカルボニルオキシエチルクロリド、1-エトキシカルボニルオキシエチルイオダイドのような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチルハライド類、フタリジルハライド類又は（2-オキソ-5-メチル-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルハライド類を反応させることにより、生体内で加水分解されやすいカルボキシ基の保護基で再び保護されたエステル体を製造することができる。

【0116】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び反応試薬の種類により異なるが、通常、0°C乃至100°Cで、0.5乃至10時間実施される。

(A-2b反応)

アミンのN-アルキル化はアルキルカルボニル化合物と還元剤の組合せく方法1>か、塩基の存在下、ハロゲン化アルキルと反応させるく方法2>ことにより達成される。

<方法1>

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されず、例えば、水；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホス

ホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルコール類である。また、必要に応じて、溶媒を用いずに反応を行うこともできる。

【0117】

使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素金属塩；パラジウム炭素、白金、ラネーニッケルのような触媒と水素ガスの組合せ；亜鉛と塩酸の組合せを挙げることができ、好適には水素化ホウ素金属塩である。又、アルキル化剤がホルムアルデヒドである場合には、蟻酸を用いることもできる。

【0118】

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、-20℃乃至200℃であり、好適には、0℃乃至100℃である。

【0119】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

【0120】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

<方法2>

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されず、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン

、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アミド類であり、特に好適には、N, N-ジメチルアセトアミドである。

【0121】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、特に好適には、炭酸カリウムである。

【0122】

尚、反応を効果的に行わせるために、ヨウ化ナトリウムを加えても良い。

【0123】

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至200℃であり、好適には、20℃乃至100℃である。

【0124】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

【0125】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

(A-2c反応)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にN, N-ジメチルホルムアミド）である。

【0126】

使用される塩基は、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；トリエチルアミン、トリブチルアミ

ン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケ-7-エン(DBU)のような有機アミン類；であり、好適にはアルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸カリウム）又は有機アミン類（特にトリエチルアミン）である。

【0127】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常一20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0128】

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

【0129】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-2d反応)

本反応は、フェニル基をビニル化(α)、及び、アミノ基をアリル化(β)した後、当該ビニル基及びアリル基をオレフィンメタセシスによって環化(γ)することにより達成される。但し、ビニル化(α)とアリル化(β)は何れを先に行ってもよい。

(α)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類

；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）又はアミド類（特にN, N-ジメチルホルムアミド）である。

【0130】

本反応には、反応を促進する目的で、塩化リチウム添加することができる。

【0131】

本反応に使用される触媒としては、フェノールの水酸基をビニル化できるものであれば特に限定はないが、好適には、パラジウム触媒、即ち、0価又は2価のパラジウム金属を含む触媒であって有機合成に用いられるものであり、例えば、金属パラジウム、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、塩化パラジウム、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム、アリルパラジウムクロリド、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウムジクロリド、ビス(トリ- α -トルイルホスフィン)パラジウムジクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム、及び、これらに対して配位子を反応液中に加えることで溶液中で生成される触媒を挙げることが出来る。反応液中に加えられる配位子としては、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-バイナフトール、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、トリ- α -トルイルホスフィン、2-ジフェニルホスフィノ-2'-メトキシ-1,1'-バイナフチル、2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-バイナフチルのようなリン配位子を挙げることが出来る。上記パラジウム触媒において好適には、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロ

ロホルム、酢酸パラジウムと配位子ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルの組合せ、及び、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムークロロホルムと配位子1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの組合せであり、更に好適には、酢酸パラジウムと配位子ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルの組合せ、及び、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムークロロホルムと配位子1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの組合せである。

【0132】

本反応に使用される試薬としては、Still^eカップリングに用いられ、ビニル基を生じるものであれば特に限定はないが、好適には、トリブチルビニルスズである。

【0133】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常20℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至25℃である。

【0134】

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

【0135】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、飽和フッ化カリウム水溶液を加え、溶媒をろ過してろ液の溶媒を留去した後、水及び水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(β)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテ

ル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、アミド類（特にN, N-ジメチルホルムアミド）である。

【0136】

使用されるアリル化試薬は、ハロゲン化アリルであり、好適には、アリルブロミド又はアリルイオジドであり、更に好適には、アリルブロミドである。

【0137】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属水素化物類（特に水素化ナトリウム）である。

【0138】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常0°C乃至200°Cであり、好適には20°C乃至100°Cである。

【0139】

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

【0140】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(r)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類をあげることができ、好適には、芳香族炭化水素類又はハロゲン化炭化水素類であり、更に好適には、トルエン又はジクロロメタンである。

【0141】

使用される触媒は、オレフィンメタセシスに用いることができる触媒であれば特に限定はないが、好適にはベンジリデンジハロゲン化ルテニウムにホスфин配位子が2個配位したGrubbs触媒であり、そのような触媒としては、例えば、ベンジリデンビス（トリシクロヘキシルホスфин）ジクロロルテニウム、ベンジリデンビス（トリフェニルホスфин）ジクロロルテニウム、ベンジリデンジクロロ（1,3-ジメチル2-イミダゾリジニリデン）（トリシクロヘキシルホスфин）ルテニウムを挙げる事ができる。

【0142】

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常0

℃乃至120℃であり、好適には25℃乃至40℃である。

【0143】

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常1時間乃至48時間であり、好適には2時間乃至12時間である。

【0144】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0145】

本工程において、保護基の脱保護反応、アミンのN-アルキル化反応、水酸基のカルボニル化反応、及び、環化反応は、目的化合物の構造に応じて何れを先に行っても良い。又、条件が共通する場合には、精製せず順次行っても良い。

(B法)

(B-1工程)

本工程は、後述するD法、E法、H法、I法又はJ法によって得られるか、公知であるか、又は、公知の化合物から容易に得られる化合物(IIa)の水酸基をホルミル基へと酸化し(B-1a反応)、ホルミル基に対してウイッティッヒ反応を行い(B-1b反応)、得られた化合物を還元する(B-1c反応)ことによって化合物(V)を製造する工程である。

(B-1a反応)

使用される酸化剤としては、通常、酸化反応に使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、二酸化マンガンのような酸化マンガン類；無水クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸化合物；Swern酸化に使用される試薬類(ジメチルスルホキシド、及び、活性化剤(ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド及びピリジン-トリフルオロ酢酸、オキザリルクロリド、無水酢酸、五酸化磷、ピリジン-無水硫酸、三酸化硫黄-ピリジン、酢酸水銀、塩素又はN-クロロスクシンイミド)の組合せ)；テトラプロピルアンモニウムバールテネットのような遷移金属酸化剤；1, 1, 1-トリアセトキシ-1,

1-ジヒドロ-1, 2-ベンズイオドキソール-3 (1H)-オノのような高原子価ヨウ素酸化剤などがあげられ、更に好適にはクロム酸化合物である。

【0146】

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルのようなエステル類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、のようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類があげられ、更に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

【0147】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-60乃至50°Cである。

【0148】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至6時間である。

【0149】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-1b反応)

反応は塩基の存在下で行われる。使用される塩基としては、メチルリチウム、ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエト

キシド、カリウムプロポキシド、ナトリウムブトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、ナトリウム-*t*-ペントキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドのようなアルカリ金属ジシラジド類；であり、好適にはアルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシドまたはアルカリ金属ジシラジド類であり、更に好適には水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-*t*-ブトキシド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジドであり、特に好適には水素化ナトリウム、水素化カリウムである。

【0150】

使用されるウイティッヒ試薬としては、好適には、ベンジリデントリフェニルホスホランのようなトリフェニルホスホラン及び対応するベンジルハロゲン化合物の組合せ、又は、前記組合せにより得られるホスホニウム塩である。

【0151】

使用される溶剤としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類（特にテトラヒドロフラン）が好適である。

【0152】

また、本反応は、好適には窒素、ヘリウム、アルゴンのような不活性ガス気流下で行なわれる。

【0153】

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、好適には-78℃ないし室温である。

【0154】

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、好適には10分間ないし5時間である。

【0155】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、水と混和しない

溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-1c反応)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；或は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類であり得、好適には、エステル類（特に酢酸エチル）又はアルコール類（特にメタノール）である。

【0156】

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。

【0157】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。

【0158】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至24時間である。

【0159】

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去した後、濾液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、クロマ

トグラフィーにより更に精製できる。

(B-2工程)

本工程は、B-1工程で得られた化合物(V)に、必要に応じて、保護基の脱保護反応、アミンのN-アルキル化反応、及び、水酸基のカルバモイル化反応を行い、化合物(I)を製造する工程である。

【0160】

本工程は、A-2工程と同様に行われる。

(C法)

(C-1工程)

本工程は、後述するF法又はG法によって得られた化合物(VI)のカルボニル基を還元し(C-1a反応)、更に得られた水酸基をハロゲン化した(C-1b反応)後、アミノ化する(C-1c反応)ことにより化合物(VII)を製造する工程である。

(C-1a反応)

使用される還元剤としては、好適には水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化化合物であり、更に好適には水素化ホウ素ナトリウムである。

【0161】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定ではなく、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；があげられ、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)、アルコール類(特にメタノール)である。

【0162】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-78℃ないし100℃であり、好適には-78℃ないし室温である。

【0163】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間ないし24時間であり、好適には1ないし10時間である。

【0164】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-1b反応)

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC₁—C₆アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC₆—C₁₀アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、C₁—C₄アルキルを置換基として有してもよいトリC₆—C₁₀アリールホスフィンであり得、好適にはトリC₁—C₆アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリC₆—C₁₀アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリC₆—C₁₀アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン）である。

【0165】

使用されるハロゲン化剤は、四集化炭素のような四ハロゲン化炭素である。

【0166】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキ

シエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMP-T）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類である。

【0167】

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

【0168】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至10時間であり、好適には10分間乃至3時間である。

【0169】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-1c反応)

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMP-T）のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホ

ランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類である。

【0170】

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0°C乃至150°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。

【0171】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

【0172】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(C-2工程)

本工程は、C-1工程で得られた化合物(VII)に、必要に応じて、保護基の脱保護反応、アミンのN-アルキル化反応、及び、水酸基のカルバモイル化反応を行い、化合物(I)を製造する工程である。

【0173】

本工程は、A-2工程と同様に行われる。

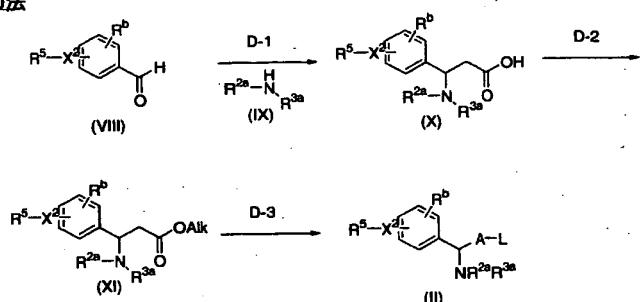
【0174】

上記A法乃至B法に用いられる化合物(II)は下記D法、E法、H法、I法又はJ法により、C法に用いられる化合物(VI)は下記F法又はG法により得ることができる。

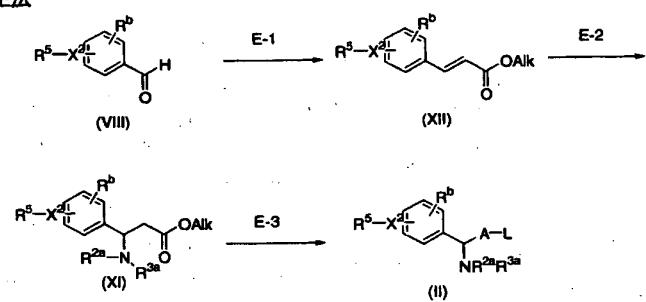
【0175】

【化9】

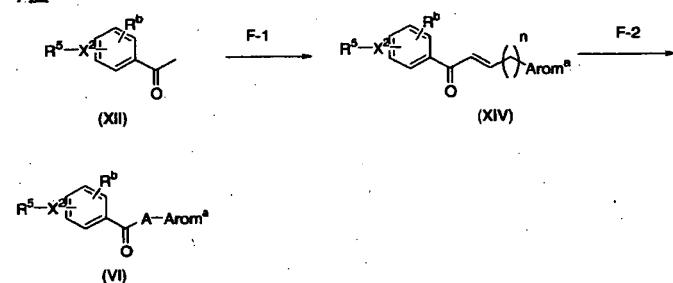
D法



E法



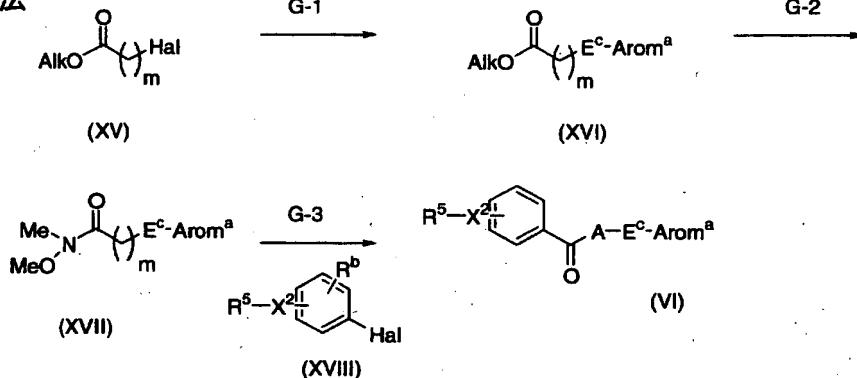
F法



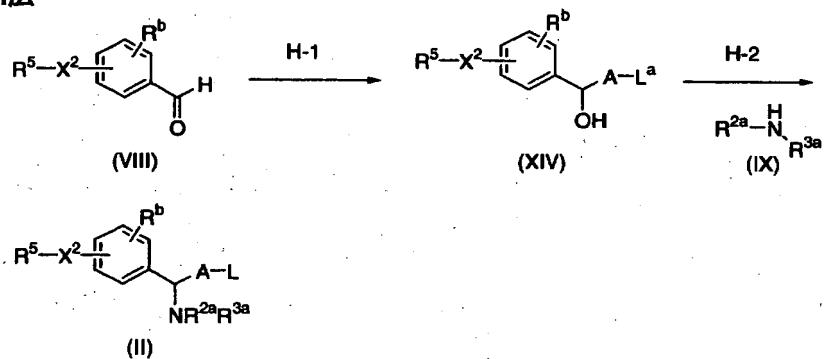
【0176】

【化10】

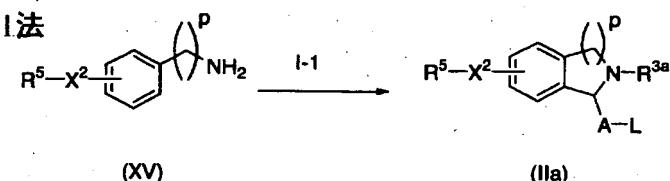
G法



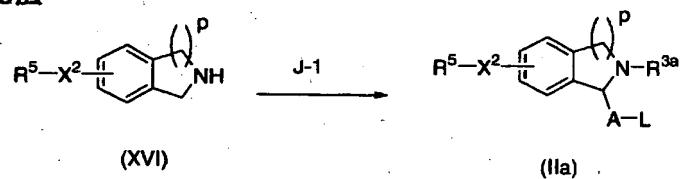
H法



I法



J法



【0177】

上記において、R⁵、R^{2a}、R^{3a}、R^b、A、Arom^a、E^c、L及びX²は前述と同意義を表し、AlkはC₁乃至C₆のアルキル基を示し、Halはハロゲン原子を示し、L^aは前述のLか、又は、保護された水酸基を示し、nは0乃至4の整数を示し、mは1乃至6

の整数を示し、pは1乃至3の整数を示す。

【0178】

L^a における水酸基の保護基とは、反応の際に安定してヒドロキシ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、前記「脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；前記「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；前記「シリル基」；前記「アルコキシメチル基」；前記「置換エチル基」；前記「アラルキル基」；前記「アルコキシカルボニル基」；前記「アルケニルオキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げる事ができる。

【0179】

以下、D法乃至J法について詳述する。

(D法)

(D-1工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(VIII)、化合物(IX)、及び、マロン酸を反応させ、化合物(X)を製造する工程である

【0180】

本工程は、ヘルベチカ・キミカ・アクタ、第79巻、1085頁(1996年)；[Helv. Chim. Acta, 68, 403 (1985).]に記載の方法に従い、反応させることによって達成される。

【0181】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテル

のようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；或は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類であり得、好適には、アルコール類（特にエタノール又はプロパノール）である。

【0182】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。

【0183】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

【0184】

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、目的化合物をろ取することにより得られる。本工程の目的化合物は、精製することなく次工程に用いることができる。

【0185】

又、本反応の目的化合物は、必要に応じて、既知の方法（例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、1999年、A Wiley-Interscience Publication発行) 等に記載の方法）に準じて、水酸基、アミノ基に保護基を導入することができる。更に、保護基を導入する反応は、本工程以外の任意の工程で用いても良く、当業者であれば、目的化合物に応じて、保護基を導入するに際して適切な工程を容易に選択することができる。

【0186】

即ち、水酸基に保護基を導入する場合は、例えば、以下の様に行われる。

【0187】

使用される水酸基を保護する化合物としては、例えば、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、4-ニトロベンジルブロミド、4-メトキシベンジルブロミドのようなアラルキルハライド化合物；メトキシメチルクロリド、メチルチオメチルクロリド、エトキシエチルクロリド、ベンジルオキシメチルクロリドのような

アルコキシ、アルキルチオもしくはアラルキルオキシ置換アルキルハライド化合物；メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテルのような不飽和エーテル類；ヘキサメチルジシラザン、トリメチルシリルクロリド、トリ-*n*-プロピルシリルクロリド、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド、ジフェニル-*t*-ブチルシリルクロリドのようなシリル化合物；などを好適な化合物としてあげることができる。

【0188】

使用される試薬としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、4-*N*, *N*-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムのような無機塩基の存在下に、反応させることができる。不飽和エーテル類を使用する場合には、反応は不活性溶剤の存在下または不存在下少量の酸、例えば塩酸、臭化水素酸のような鉛酸またはピクリン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機酸の存在下で実施される。使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；またはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；をあげることができるが、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）及びハロゲン化炭化水素類である。また、不活性溶剤の不存在下、溶剤を兼ねてビニルエーテル化合物を過剰に使用することによっても反応は行われる。

【0189】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常0℃ないし50℃である。

【0190】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常30分間ないし3時間である。

【0191】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0192】

又、アミノ基に保護基を導入する場合には、例えば、以下の様に行われる。

【0193】

化合物を、
 <方法1> 不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基不存在下）、1乃至4当量（好適には、2乃至3当量）の、一般式 P^1-LG を有する化合物又は一般式 P^1-O-P^1 を有する化合物（ P^1 がアシル基の場合）と反応させるか、
 <方法2> 不活性溶媒中、縮合剤及び触媒量の塩基存在下又は不存在下（好適には存在下）、一般式 P^1-OH を有する化合物（ P^1 がアシル基の場合）と反応させるか、或は、
 <方法3> 不活性溶媒中、ハロゲン化磷酸ジアルキルエステル類（好適には、塩化磷酸ジエチル）及び塩基存在下、一般式 P^1-OH を有する化合物（ P^1 がアシル基の場合）と反応させることにより達成される。

【0194】

上記に於て、LGの脱離基は、前述と同様の基を挙げることができる。。

【0195】

上記<方法1>で使用される、一般式 P^1-LG を有する化合物は、例えば、*t*-ブトキシカルボニルクロライド、*t*-ブトキシカルボニルブロマイド、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルクロライド、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルブロマイド、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルクロライド、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルブロマイド、アリルオキシカルボニルクロライド又はアリルオキシカルボニルブロマイドであり得、好適には*t*-ブトキシカルボニルクロライドである。

【0196】

＜方法1＞で使用される、一般式 P^1-O-P^1 を有する化合物は、例えば、ジ-*t*-ブチルジカーボネート、無水2-トリメチルシリルエトキシカルボン酸、*p*-メトキシベンジルオキシカルボン酸又は無水アリルオキシカルボン酸であり得、好適にはジ-*t*-ブチルジカーボネートである。

【0197】

＜方法1＞で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、エーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

【0198】

＜方法1＞で使用される塩基は、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(ターシャリーブチル)-4-メチルピリジン、イミダゾール、キノリン、N, N-ジメチルアニリン又はN, N-ジエチルアニリンのような有機アミン類であり得、好適には、トリエチルアミン又は4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

【0199】

尚、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン及び4-ピロリジノピリジンは

、他の塩基と組み合わせて、触媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせるために、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド又はテトラブチルアンモニウムクロライドのような第4級アンモニウム塩類或はジベンゾー18-クラウン-6のようなクラウンエーテル類等を添加することもできる。

【0200】

<方法1>の反応温度は、通常、-20℃乃至100℃で行なわれるが、好適には、-10℃乃至50℃である。

【0201】

<方法1>の反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される塩基又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至1日間であり、好適には、30分間乃至12時間である。

【0202】

上記<方法2>及び<方法3>で使用される一般式 P^1-OH を有する化合物は、例えばt-ブトキシカルボン酸、2-トリメチルシリルエトキシカルボン酸、p-メトキシベンジルオキシカルボン酸又はアリルオキシカルボン酸であり得、好適にはピバル酸である。

【0203】

上記<方法2>で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；或は、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適にはハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン

又は四塩化炭素) 或はエーテル類 (特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン) である。

【0204】

<方法2>で使用される縮合剤は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又は1-メチル-2-クロロローピリジニウムヨージドートリエチルアミンであり得、好適にはジシクロヘキシルカルボジイミドである。

【0205】

<方法2>で使用される塩基は、例えば、上記<方法1>で使用されるものと同様であり得、好適にはトリエチルアミン又は4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

【0206】

<方法2>の反応温度は、-20°C乃至80°Cで行なわれるが、好適には、0°C乃至30°Cである。

【0207】

<方法2>の反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間で、好適には、30分間乃至1日間である。

【0208】

上記<方法3>で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；又は、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル

-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適にはエーテル類（ジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）或はアミド類（N, N-ジメチルホルムアミド又はN, N-ジメチルアセトアミド）である。

【0209】

<方法3>で使用される塩基は、例えば、上記<方法1>で使用されるものと同様であり得、好適にはトリエチルアミン又は4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

【0210】

<方法3>の反応温度は、0℃乃至使用される溶媒の還流温度で行なわれるが、好適には、20℃乃至50℃である。

【0211】

<方法3>の反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間で、好適には、30分間乃至1日間である。

【0212】

反応終了後、上記方法で得られる目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(D-2工程)

本工程は、D-1工程で得られた化合物(X)のカルボキシ基をエステル化し、化合物(XI)を製造する工程である。

【0213】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、水；ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、

石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができる。また、本反応においては、エタノールのようなエステル化試薬を溶媒として用いることもできる。

【0214】

使用されるエステル化試薬は、メタノール、エタノールのようなアルコール類と硫酸のような無機酸との組合せ；ジメチル硫酸のようなアルキル化無機酸；ジアゾメタンのようなアルキルジアゾ化合物を挙げることができる。

【0215】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には20℃乃至100℃である。

【0216】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至1.2時間である。

【0217】

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、目的化合物をろ取することにより得られる。えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロ

マトグラフィーにより更に精製できる。

(D-3工程)

本工程は、D-2工程で得られた化合物(XI)のエステルを還元し、化合物(II)を製造する工程である。

【0218】

使用される還元剤としては、好適には水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化化合物であり、更に好適には水素化アルミニウムリチウムである。

【0219】

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類があげられ、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

【0220】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-78℃ないし100℃であり、好適には-78℃ないし室温である。

【0221】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間ないし24時間であり、好適には1ないし10時間である。

【0222】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0223】

又、目的化合物のAがメチレン基以外の化合物である場合には、更に、水酸基

部分をシアノ基に置換し（D-3a反応）、還元によりホルミル基とした（D-3b反応）後、更に水酸基に還元する（D-3c反応）ことで1炭素増炭したエチレン基とすることができ、この工程を複数回繰り返すことにより、所望の化合物（II）を製造することができる。

【0224】

更に、所望の化合物が環化体である場合には、環化反応（D-3d反応）を行うことにより所望の化合物（II）を製造することができる。

（D-3a反応）

本反応は、（ α ）化合物の水酸基にアルキル又はアリールスルホニルハライド（好適には、メタンスルホニルクロリド）を反応させた後、（ β ）アルキル金属シアニド（好適にはシアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム）を作用させることにより達成される。

（ α ）水酸基とスルホニルハライドの反応

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類があげられ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

【0225】

使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、イソブロビルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンのような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミンである。

【0226】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-20乃至50°Cであり、好適には0乃至25°Cである。

【0227】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至10時間であり、好適には10分乃至3時間である。

【0228】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。本工程の目的化合物は、精製することなく次工程に用いることができる。

(β) シアン化物との反応

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

【0229】

本反応ではクラウンエーテル化合物を添加することが出来る。使用されるクラウンエーテル化合物は、例えば12-クラウン-4、15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-12-クラウン-4、1-アザ-15-クラウン-5、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-15-クラウン-5、4'-ニトロベンゾ-15-クラウン-5、ベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-24-クラウン-8、ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6、ジシクロヘキサノ-24-クラウン-8であり、好適には15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-15-クラウン-5、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-15-クラウン-5、4'-ニトロベンゾ-15-クラウン-5、ベンゾ-18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6またはジシクロヘキサノ-18-クラウン-6であり、更に好適には15-クラウン-5、18-クラウン-6、1-アザ-18-クラウン-6、ベンゾ-18-

クラウン-6、ジベンゾー18-クラウン-6またはジシクロヘキサン-18-クラウン-6であり、特に好適には15-クラウン-5又は18-クラウン-6である。

【0230】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、0乃至180°Cであり、好適には0乃至50°Cである。

【0231】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至24時間であり、好適には2乃至12時間である。

【0232】

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(D-3b反応)

使用される還元剤としては、好適には、水素化ジイソブチルアルミニウムである。

【0233】

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キレンの様な芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサンの様な脂肪族炭化水素類であり、更に好適にはジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類である。

【0234】

また、本工程は、好適には窒素、ヘリウム、アルゴンのような不活性ガス気流下で行われる。

【0235】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常-78℃ないし50℃であり、好適には-20℃ないし室温である。

【0236】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間にないし24時間であり、好適には1ないし5時間である。

【0237】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。本工程の目的化合物は、精製することなく次工程に用いることができる。

(D-3c反応)

使用される還元剤としては、好適には水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化化合物であり、更に好適には水素化ホウ素ナトリウムである。

【0238】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；があげられ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、アルコール類（特にメタノール）である。

【0239】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-78℃乃至100℃であり、好適には-78℃乃至室温である。

【0240】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間乃

至24時間であり、好適には1乃至10時間である。

【0241】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0242】

又、本反応の目的化合物は、必要に応じて、既知の方法によって、脱離基を導入することができる。

【0243】

即ち、脱離基がハロゲン原子である場合には、(C-1b反応) の方法に準じ、スルホニルオキシ基である場合には(D-3a反応) (α) の方法に準じて目的化合物を得ることができる。

(D-3d反応)

本反応は前述の(A-2d反応)と同様に行われる。

又、本反応は、目的化合物に応じて、エステルの還元反応及び(D-3a反応)乃至(D-3c反応)の何れの段階において行ってもよい。

(E法)

(E-1工程)

本工程は、酢酸エステル誘導体を塩基でエノール化した後、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(VIII)と反応させて、化合物(XII)を製造する工程である。

【0244】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テ

トラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレンギリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール、エタノール）である。

【0245】

塩基は、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド又はリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適には、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化カリウム）である。

【0246】

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-100℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至室温である。

【0247】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

【0248】

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。本工程により複数の化合物が化合物えらる場合があるが、当業者であれば、通常の手段（例えば、NMRスペクトルにおけるカップリングコンスタントの測定等を挙げることができる。）を用いて、何れの化合物が所望の化合物であるか容易に判別することができ、目

的化合物を得ることができる。

(E-2)

本工程は、化合物 (XII) に金属アミドを用いたマイケル付加を行い、化合物 (XI) を製造する工程である。

【0249】

本工程は、テトラヘドロン：エーシンメトリー、第2巻、183頁(1991年)：[Tetrahedron: Asymmetry, 2, 183 (1991).]に記載のベンジルフェニルエチルアミンから誘導される金属アミドの付加反応によって達成できる。

【0250】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或は、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類であり得、好適には、エーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

【0251】

反応は塩基の存在下で行われる。使用される塩基としては、メチルリチウム、ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドのようなアルカリ金属ジシラジド類；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアミド類であり、好適にはアルキルリチウム類(特にブチルリチウム)である。

【0252】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-78℃乃至40℃であり、好適には-78℃乃至0℃である。

【0253】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には10分間乃至4時間である。

【0254】

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去した後、濾液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(E-3工程)

本工程は、E-2工程で得られた化合物(XI)のエステルを還元し、化合物(II)を製造する工程である。

【0255】

本工程はD-3工程と同様に行われる。

(F法)

(F-1工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(XII)を塩基によって、エノール化した後、アルデヒドと反応させることにより化合物(XIV)を製造する工程である。

【0256】

本反応は、E-1工程と同様に行われる。

(F-2工程)

本工程は、F-1工程で得られた化合物(XIV)を還元することにより化合物(VI)を製造する工程である。

【0257】

本工程は、(B-1c反応)と同様に行われる。

(G法)

(G-1工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(XV)を塩基の存在下、一般式 R^3-E^C-H (式中、 R^3 及び E^C は前述と同意義を示す。)で表

される化合物と反応させることにより、化合物(XVI)を製造する工程である。

【0258】

本工程は、A-1工程と同様に行われる。

(G-2工程)

本工程は、G-1で得られた化合物(XVI)のエステルを加水分解し(G-2a反応)、更にアミド化する(G-2b反応)工程である。

(G-2a反応)

塩基としては、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニアーメタノール溶液が用いられる。

【0259】

使用される溶媒としては、水又はメタノール、エタノール、n-ブロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【0260】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

【0261】

反応終了後、目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、濾液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

(G-2b反応)

反応は、ペプチド合成法における常法、例えば活性エステル法、混合酸無水物法または縮合法に従い行われる。

1) 活性エステル法は、不活性溶媒中、化合物と活性エステル化剤を反応させ、活性エステルを製造した後、不活性溶媒中、N、O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させることによって行われる。

【0262】

使用される活性エステル化剤は、例えばN-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2、3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物；ジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物；である。更に活性エステル化反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールまたはトリフェニルホスフインのような縮合剤の存在下で好適に行われる。

【0263】

両反応に於て使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼンまたはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンまたはジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリルまたはイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）、ヘキサメチルホスホラストリアミド（HMP-T）のようなアミド類；であり、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）またはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

【0264】

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常、活性エステル化反応では-20℃ないし100℃であり、好適には0℃ないし50℃である。活性エステル化合物との反応では-20℃ないし100℃であり、好適には0℃ないし50℃である。

【0265】

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、両反応とともに、通常30分間ないし24時間であり、好適には1時間ないし12時間である。

【0266】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。

例えば反応終了後、溶剤を留去すること、または溶剤を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

2) 次に混合酸無水物法は、不活性溶剤中で塩基の存在下または非存在下（好適には存在下）で化合物を混合酸無水物化剤と反応させ、混合酸無水物を製造した後、不活性溶剤中で混合酸無水物をN, O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させることにより行われる。

【0267】

使用される混合酸無水物化剤は、例えば塩化オキザリルのようなハロゲン化オキザリル；クロル蟻酸エチル、クロル蟻酸イソブチルのようなクロル蟻酸C1-C5エステル類；ピバロイルクロリドのようなC1-C5アルカノイルハライド；ジエチルシアノリン酸、ジフェニルシアノリン酸のようなC1-C4アルキルもしくはジC6-C14アリールシアノリン酸；であり、好適にはハロゲン化オキザリル（特に塩化オキザリル）である。

【0268】

反応は塩基の存在下または非存在下で行われるが、好適には塩基の存在下で行われる。使用される塩基は、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類；であり、好適には有機アミン類（特にトリエチルアミン）である。

【0269】

混合酸無水物を製造する反応は溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶

剤としては、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）、ヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPt）のようなアミド類；であり得、好適にはハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン）である。

【0270】

混合酸無水物を製造する反応における反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-50℃ないし100℃であり、好適には-10℃ないし50℃である。

【0271】

混合酸無水物を製造する反応における反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間ないし20時間であり、好適には10分間ないし10時間である。

【0272】

次に混合酸無水物とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンとの反応に於て使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）、ヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPt）のようなアミド類；であり、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

【0273】

混合酸無水物との反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-30℃ないし100℃であり、好適には0℃ないし80℃である。

【0274】

混合酸無水物との反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間ないし24時間であり、好適には10分間ないし12時間である。

【0275】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶剤を留去すること、または溶剤を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

3) 次に縮合法は、不活性溶剤中で縮合剤および塩基を用いて、化合物とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンとを反応させることによって行われる。

【0276】

使用される縮合剤としては、例えばアゾカルボン酸ジエチルエステルートリフェニルホスフィンのようなアゾカルボン酸ジ低級アルキルエステルートリフェニルホスフィン類；N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）のようなN, N'-ジシクロアルキルカルボジイミド類；2-クロル-1-メチルピリジニウムヨーダイドのような2-ハロー-1-低級アルキルピリジニウムハライド類；ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）のようなジアリールホスホリルアジド類；クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチルのようなクロロ蟻酸エステル類；ジエチルホスホリルクロリドのようなホスホリルクロリド類；N, N'-カルボジイミダゾール（CDI）のようなイミダゾール誘導体；1-エチル-3-（3-ジエチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDAPC）のようなカルボジイミド誘導体；2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドのようなスルホニルクロリド誘導体；があげられ、好適にはDCC、CDI、2-クロル-1-メチルピリジニウムヨーダイド、クロロ蟻酸イソブチル、ジエチルホスホリルクロリドである。

【0277】

使用される塩基としては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ピロリジノピリジンである。

【0278】

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；があげられ、更に好適にはニトリル類(特にアセトニトリル)、芳香族炭化水素類(特にベンゼン)、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)およびエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

【0279】

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常0℃ないし150℃であり、好適には25℃ないし120℃である。

【0280】

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間にないし48時間であり、好適には1ないし24時間である。

【0281】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(G-3工程)

本工程は、化合物(XVIII)に塩基を作用させて得られたカルバニオンと、G-2工程で得られた化合物(XVII)を反応させ、化合物(VI)を製造する工程である。

【0282】

化合物(XVIII)に塩基を作用させるに際して、使用される塩基としては、例えばメチルリチウム、ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウムであり、好適にはブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムであり、更に好適にはブチルリチウムである。

【0283】

使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定ではなく、例えばヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族もしくは脂環式炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類であり、好適には、芳香族炭化水素類、エーテル類であり、更に好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）である。

【0284】

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常-78℃ないし0℃であり、好適には-78℃ないし-20℃である。

【0285】

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常10分間ないし24時間であり、好適には10分間ないし6時間である。

【0286】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物を冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液等水溶

液に注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(H法)

(H-1工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物(VIII)に対してアルドール縮合反応(H-1a反応)を行った後、エステルを還元し(H-1b反応)、生じた1級アルコールを必要に応じて保護(H-1c反応)する工程である。

(H-1a反応)

本反応は、予め試薬に塩基を作用させ、有機アニオン化した後、化合物(VIII)を加えることによって行われる。

使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類挙げることができ、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）である。

【0287】

本反応に用いる試薬は、アルドール縮合に用いることができる試薬であれば特に限定はないが、好適には酢酸エチルである。

【0288】

使用される塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのような有機金属塩基類を挙げることができ、好適には有機金属塩基類

(特に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)である。

【0289】

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常-100℃ないし50℃であり、好適には-78℃ないし0℃である。

【0290】

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常5分ないし12時間であり、好適には30分間ないし10時間である。

【0291】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(H-1b反応)

本反応はD-3工程におけるエステルの還元反応と同様に行われる。

(H-1c反応)

本反応はD-2工程における水酸基の保護反応と同様に行われる。

【0292】

尚、本工程においては、必要に応じて(A-2d反応)における(α)と同様の反応を行うことで、所望のR^bを得ることができる。

(H-2工程)

本工程は、H-1工程で得られた化合物(XIV)に化合物(IX)を反応させた後(H-2a反応)、(D-3a反応)乃至(D-3d反応)と同様の反応を行うことによって(H-2b反応)化合物(II)を製造する工程である。

(H-2a反応)

本反応は(A-1a反応)の<方法1>と同様に行われるか、又は、(C-1b反応)と同様の反応を行った後に(A-1a反応)の<方法1>の(β)と同様の反応を行

うことによってなされる。

(H-2b反応)

本反応は (D-3a反応) 乃至 (D-3d反応) と同様に行われる。

(I法)

(I-1工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物 (XV) に対して、アシル化反応 (I-1a反応) を行った後、Bischler-Napieralski反応 (I-1b反応) を行い、得られた化合物を還元 (I-1c反応) することで化合物 (IIa) を製造する工程である。

(I-1a反応)

使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類挙げることができ、好適には、アミド類（特に、ジメチルホルムアミド）又はハロゲン化炭化水素類（特に、ジクロロメタン）である。

【0293】

使用されるアシル化剤としては、生じたアミドがBischler-Napieralski反応に適したアミドとなるようなアシル化剤であれば特に限定はないが、好適には、エチルマロニルクロリドである。

【0294】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシ

クロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、炭酸カリウム、又は、トリエチルアミンである。

【0295】

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常-100℃ないし50℃であり、好適には-78℃ないし0℃である。

【0296】

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常5分間ないし12時間であり、好適には30分間ないし10時間である。

【0297】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(I-1b反応)

本反応はオキシ塩化リン中で行われる。

【0298】

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常25℃ないし120℃であり、好適には50℃ないし100℃である。

【0299】

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常5分

間ないし48時間であり、好適には1時間ないし12時間である。

【0300】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(I-1c反応)

本反応は（A-2a反応）における接触還元と同様の反応を行った後、（D-3工程）と同様にして行われる。

(J法)

(J-1工程)

本工程は、公知であるか、公知の化合物から容易に得られる化合物（XVI）に対して、キラル補助基を導入（J-1a反応）、側鎖を導入（J-1b反応）、キラル補助基を除去（J-1c反応）することによって光学活性を有する化合物（IIa）を製造する工程である。

(J-1a反応)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、芳香族炭化水素類（特に、トルエン）である。

【0301】

使用されるキラル補助基の導入基としては、通条持ちいられるものであれば特に限定はないが、例えば、N, N-ジメチル-N'-(S/R)-2-(3, 3-ジメチル-1-メトキシブチル)ホルムアミジン、N, N-ジメチル-N'-(

[(S/R) - 2 - (3-メチル-1-メトキシブチル)] ホルムアミジン、N, N-ジメチル-N' - [(S/R) - 2 - (3-メチル-1-メトキシペンチル)] ホルムアミジンを挙げる事ができ、N, N-ジメチル-N' - [(S) - 2 - (3, 3-ジメチル-1-メトキシブチル)] ホルムアミジン又はN, N-ジメチル-N' - [(R) - 2 - (3, 3-ジメチル-1-メトキシブチル)] ホルムアミジンである。

【0302】

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常50°Cないし200°Cであり、好適には100°Cないし150°Cである。

【0303】

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常1時間ないし72時間であり、好適には12時間ないし48時間である。

【0304】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物を冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液等水溶液に注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(J-1b反応)

使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）である。

【0305】

使用される試薬は、2-ハロゲノ-1-ヒドロキシエチルのシリルエーテルで

あり、好適には、2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル-*t*-ブチルジメチルシリルエーテルである。

【0306】

使用される塩基としては、例えば、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのような有機金属塩基類を挙げることができ、好適にはブチルリチウムである。

【0307】

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常-90℃ないし0℃であり、好適には-78℃ないし-20℃である。

【0308】

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常5分間ないし12時間であり、好適には30分間乃至3時間である。

【0309】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、メタノールを加えた後溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(J-1c反応)

使用される溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-ブロパノール、イソブロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類を挙げることができ、好適にはアルコール類（特に、エタノール）である。

【0310】

使用される酸としては、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には酢酸、蟻酸、蔥酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメ

タンスルホン酸のような有機酸を挙げることができ、好適には酢酸である。

【0311】

使用される試薬としてはヒドラジン類、好適にはヒドラジン1水和物である。

【0312】

反応温度は、溶剤、原料化合物、試薬等により異なるが、通常-20℃ないし50℃であり、好適には0℃ないし25℃である。

【0313】

反応時間は、溶剤、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常30分間ないし24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

【0314】

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応混合物を冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液等水溶液に注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0315】

目的化合物の光学純度は定法、例えば、キラルHPLCによる分析等によって測定することができる。

【0316】

本発明の化合物(I)又はその薬理学上許容される塩は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びセロトニン再取込阻害作用を併せ持つ活性を示す。又、本発明の化合物(I)は、吸收、体内分布、血中半減期などの体内動態に優れ、腎臓、肝臓等の臓器に対する毒性も低い。従って、本発明の化合物(I)は、例えば医薬として有用であり、特に種々の神経疾患を治療若しくは予防する医薬として有用である。

【0317】

本発明の化合物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には、前

記一般式（I）を有する化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステルを、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等により経口的に、又は、注射剤、坐剤、貼付剤、若しくは、外用剤等により非経口的に投与することができる。

【0318】

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；ブルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミニ酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸水素カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蟻のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D.L.ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターーチ、カルボキシメチルスターーチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン

界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0319】

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限1mg（好適には、30mg）、上限2000mg（好適には、1500mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.5mg（好適には、5mg）、上限500mg（好適には、250mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0320】

【実施例】

(実施例1)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-[（4-トリフルオロメチル）フェニル]プロピル]フェニル エステル 塩酸塩（例示化合物番号2-14）

(a) ジメチルカルバミン酸 3-アセチルフェニル エステル
水素化ナトリウム1.94g (45mmol)に窒素気流下テトラヒドロフラン100mLを加え、氷冷下1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン5.05g (37mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、1.5分間攪拌した後ジメチルカルバミン酸クロリド1.7mL (19mmol)を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を6.54g得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 7.34 (1H, d, J=7.9Hz), 7.46 (1H, t, J=7.9Hz), 7.70 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=7.9Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 3-[3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] アクリロイル] フェニル エステル

実施例1 aで得られたジメチルカルバミン酸 3-アセチルフェニル エステル1.30g (6.3mmol) 及び 4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド1.25g (6.9mmol) をエタノール35mLに溶解し、水酸化カリウム42mg (0.63mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を1.74g得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 3.04 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.4Hz), 7.49-7.57 (2H, m), 7.68 (2H, d, J=8.5Hz), 7.73-7.77 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=13.8Hz), 7.86 (1H, d, J=7.2Hz).

(c) ジメチルカルバミン酸 3-[3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピオニル] フェニル エステル

実施例1 bで得られたジメチルカルバミン酸 3-[3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] アクリロイル] フェニル エステル1.71g (5.2mmol) を酢酸エチル50mLに溶解し、5%パラジウム/炭素40mgを加え、水素気流下室温で2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、目的化合物の粗生成物を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(d) ジメチルカルバミン酸 3-[1-ヒドロキシ-3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステル

実施例1 cで得られたジメチルカルバミン酸 3-[3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピオニル] フェニル エステルの粗生成物をメタノール60mLに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム216mg (5.7mmol) をゆっくり加え、1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、溶媒を減圧下留去し、水層を酢酸エチル

で抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を1.63g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.96-2.15 (2H, m), 2.62-2.84 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.65 (1H, dd, $J=7.5\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.26-7.35 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

(e) ジメチルカルバミン酸 3-[1-ブロモ-3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステル

実施例1 d で得られたジメチルカルバミン酸 3-[1-ヒドロキシ-3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステル372mg (1.1mmol) 及びトリフェニルホスフィン349mg (1.3mmol) を窒素気流下ジクロロメタン10mLに溶解し、氷冷下四臭化炭素441mg (1.3mmol) を加え、20分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し目的化合物の粗生成物を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(f) ジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例1 d で得られたジメチルカルバミン酸 3-[1-ブロモ-3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステルの粗生成物に対して、40%メチルアミン/メタノール溶液5mLを加え一晩攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] フェニル エステルを209mg得た。これを1規定塩酸/酢酸エチル溶液で塩酸塩として目的化合物をアモルファスとして得た。

【0321】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.51-2.61 (3H, m), 2.78-2.81

(1H,m), 3.02 (3H,s), 3.12 (3H,s), 3.85 (1H,br s), 7.19-7.24 (4H,m), 7.45-7.49 (4H,m), 9.90 (1H,br s), 10.30 (1H,br s).

(実施例2)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-15)

4-メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例1と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0322】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.39 (3H,s), 2.34-2.52 (3H,m), 2.70-2.76 (1H,m), 3.02 (3H,s), 3.12 (3H,s), 3.74 (3H,s), 3.84 (1H,br s), 6.77 (2H,d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (2H,d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21 (1H,dd, $J=6.4\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.23 (1H,s), 7.43-7.48 (2H,m), 9.83 (1H,br s), 10.20 (1H,br s).

(実施例3)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-ジメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-16)

実施例2で得られたジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル500mg (1.4mmol)にギ酸10mL及び35%ホルムアルデヒド水溶液10mLを加え、90°Cで2時間攪拌した。室温に冷却した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール、80:20)により精製しジメチルカルバミン酸 3-[1-ジメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]フェニルエステル460mgを得た。これを1規定塩酸/酢酸エチル溶液で塩酸塩として目的化合物をアモルファスとして得た。

【0323】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.33-2.39 (1H,m), 2.44-2.57 (2H,m), 2.60 (3H,br s), 2.66 (3H,br s), 2.74-2.81 (1H,m), 3.03 (3H,s), 3.14 (3H,s),

3.78 (3H, s), 3.95-3.99 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.21 (1H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.50 (2H, t, J=7.9Hz).

(実施例4)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-17)

3,4-ジメトキシベンズアルデヒドを用い、実施例1と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0324】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.33-2.60 (3H, m), 2.78-2.83 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 6.65-6.76 (3H, m), 7.20-7.22 (2H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 9.88 (1H, br s), 10.20 (1H, br s).

(実施例5)

ジメチルカルバミン酸 3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-1-メチルアミノプロピル)フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-18)

ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-カルボアルデヒドを用い、実施例1と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0325】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.40 (3H, s), 2.32-2.50 (3H, m), 2.67-2.71 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.87 (1H, br s), 5.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=7.9Hz), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=7.9Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 9.84 (1H, br s), 10.18 (1H, br s).

(実施例6)

エチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-3)

(a) N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-(4-メトキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例2で得られたジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェニル) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル342mg (1.0mmol)を窒素気流下テトラヒドロフラン5mLに溶解し、二炭酸ジt-ブチル262mg (1.2mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、80:20)により精製し、目的化合物を420mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.54 (9H, s), 2.11-2.26 (2H, m), 2.66 (5H, br s), 3.05 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.26 (0.5H, br s), 5.55 (0.5H, br s), 6.89 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.06-7.15 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$).

(b) N-[1-(3-ヒドロキシフェニル) -3-(4-メトキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例2aで得られたN-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-(4-メトキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル300mg (0.68mmol)をメタノール3mLに溶解し、1規定水酸化リチウム水溶液3mLを加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、80:20)により精製し、目的化合物を245mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.50 (9H, s), 2.10-2.22 (2H, m), 2.64 (5H, br s), 3.80 (3H, s), 5.23 (0.5H, br s), 5.50 (0.5H, br s), 6.83 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01-7.12 (2H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

(c) N-[1-[(3-エチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-(4-

メトキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル
 実施例 6 b で得られた N-[1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 250mg (0.67mmol) を窒素気流下でトラヒドロフラン 2mL に溶解し、トリエチルアミン 0.16mL (1.3mmol) を加え、さらにエチルイソシアネート 0.11mL (1.3mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶媒をそのまま減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、90:10) により精製し目的化合物を 198mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48 (9H, s), 2.06-2.19 (2H, m), 2.60 (5H, br s), 3.27-3.38 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.00 (1H, br s), 5.20 (0.5H, br s), 5.45 (0.5H, br s), 6.84 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (1H, t, J=8.0Hz).

(d) エチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 6 c で得られた N-[1-[(3-エチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-(4-メトキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 198mg (0.45mmol) を酢酸エチル 3mL に溶解し、4 規定塩酸/酢酸エチル溶液 1mL を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール、80:20) により精製しエチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを 138mg 得た。これを 1 規定塩酸/酢酸エチル溶液で塩酸塩として目的化合物をアモルファスとして得た。

【0326】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.3Hz), 2.38 (3H, s), 2.33-2.52 (3H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.84 (1H, br s), 5.16 (1H, t, J=5.7Hz), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23

(1H, d, J=8.1Hz), 7.26 (1H, s), 7.39-7.47 (2H, m), 9.80 (1H, br s), 10.17 (1H, br s).

(実施例7)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-[(4-トリフルオロメチル) フエノキシ] プロピル] フエニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-85)

(a) 3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルアミノプロピオン酸
3-ヒドロキシベンズアルデヒド25.7g (210mmol)をエタノール70mLに溶解し、
マロン酸25.7g及びメチルアミン酢酸塩38.6gを加え、3時間加熱還流した。析出
した結晶をろ別し、目的化合物を24.1g得た。

【0327】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 2.23(3H, s), 2.30(1H, dd, J=15.5, 4.1Hz), 2.42-2.48(1H, m), 3.89-3.92(1H, m), 6.70(1H, dd, J=7.8, 1.7Hz), 6.78-6.81(2H, m), 7.15(1H, t, J=7.8Hz), 9.50(1H, brs).

(b) 3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルアミノプロピオン酸 エチル エステル

実施例7aで得られた3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルアミノプロピオン酸24.1gをエタノール200mLに溶解し、濃硫酸10mLを滴下し8時間加熱還流した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ中和し、溶媒を減圧下留去した。次いで水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去し、目的化合物を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(c) 3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチル エステル

実施例7bで得られた3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルアミノプロピオン酸 エチル エステルの粗生成物を窒素気流下でトラヒドロフラン200mLに

溶解し、二炭酸ジt-ブチル32g (150mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、70:30)により精製し、目的化合物を37g得た。

【0328】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.24(3H, t, J=7.1Hz), 1.47(9H, s), 2.64(3H, brs), 2.84-2.96(2H, m), 4.10-4.16(2H, m), 5.64(1/2H, brs), 5.82(1/2H, brs), 6.74-6.76(2H, m), 6.8(1H, d, J=7.7Hz), 7.20(1H, t, J=8.1Hz).

(d) 3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-[3-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル水素化ナトリウム1.01g (23mmol)に窒素気流下テトラヒドロフラン100mLを加え、氷冷下実施例7cで得られた3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル5.00g (16mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、20分間攪拌した後ジメチルカルバミン酸クロリド1.7mL (19mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、60:40)により精製し、目的化合物を4.85g得た。

【0329】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.24(3H, t, J=7.1Hz), 1.47(9H, s), 2.67(3H, brs), 2.90-2.93(2H, m), 3.01(3H, s), 3.10(3H, s), 4.11-4.15(2H, m), 5.67(1/2H, brs), 5.85(1/2H, brs), 6.99(1H, s), 7.05(1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 7.10(1H, brs), 7.32(1H, t, d=7.9Hz).

(e) N-[1-[3-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル水素化アルミニウムリチウム770mg (20mmol)に窒素気流下テトラヒドロフラン10mLを加え、-78℃に冷却し、実施例7dで得られた3-[N-(t-ブトキ

シカルボニル) -N-メチルアミノ] -3-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピオン酸 エチル エステル4.01g (10mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加え、20分間攪拌した後0℃までゆっくり昇温し、さらに30分間攪拌した。反応溶液に水0.8mL、15%水酸化ナトリウム水溶液0.8mL、水0.8mLを順次加え、室温で30分間攪拌し、無水硫酸マグネシウムを加えた後結晶をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、20:80)により精製し、目的化合物を2.40gを得た。

【0330】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.51(9H, s), 1.92-1.97(1H, m), 2.14-2.21(1H, m), 2.46(3H, s), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 3.48-3.54(1H, m), 3.58-3.62(1H, m), 3.75(1H, brs), 5.57-5.60(1H, m), 7.04-7.06(2H, m), 7.13-7.15(1H, m), 7.34(1H, t, J=8.2Hz).

(f) N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-[(4-トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例7eで得られたN-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル200mg (0.56mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン2mLに溶解し、トリエチルアミン0.14mL (1.0mmol) を加えた後、冰冷下メタンスルホニルクロリド0.06mL (0.68mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去し、メタンスルホン酸エステルを得た。水素化ナトリウム30mg (0.63mmol) に窒素気流下N, N-ジメチルホルムアミド2mLを加え、冰冷下4-(トリフルオロメチル) フェノール110mg (0.63mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を加え30分間攪拌し、先に得たメタンスルホン酸エステルのN, N-ジメチルホルムアミド溶液を加え室温でさらに一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル、50：50）一により精製し、目的化合物を243mg得た。

【0331】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.39(9H, s), 2.34-2.47(2H, m), 2.62(3H, s), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 4.07(2H, brs), 5.57(1H, brs), 6.95(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05-7.06(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.34(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(g) ジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-[(4-トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例7 f で得られた $\text{N}-[1-[(3-\text{ジメチルカルバモイルオキシ}) \text{フェニル}] -3-[(4-\text{トリフルオロメチル}) \text{フェノキシ}] \text{プロピル}] -\text{N}-\text{メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル}$ を用い、実施例6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0332】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.58-2.65 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.98-3.07 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.68-3.72 (1H, m), 4.01-4.05 (1H, m), 4.31-4.34 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.42-7.50 (4H, m).

MS (FAB) m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例8)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-86) 4-メトキシフェノールを用い、実施例7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0333】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.50-2.57 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.93-3.01

(1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.57-3.61 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.91-3.94 (1H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 6.73-6.78 (4H, m), 7.18 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.41-7.49 (2H, m).

MS (EI) m/z : 358 (M^+).

(実施例 9)

ジメチルカルバミン酸 3 - (1 - メチルアミノ - 3 - p - トルイルオキシプロピル) フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 8 2)

4 - メチルフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0334】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.24 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.53-2.58 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 6.69 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.39-7.47 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 343 ($M+\text{H}^+$).

(実施例 10)

ジメチルカルバミン酸 3 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 7 8)

4 - クロロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0335】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.53-2.58 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.58-3.63 (1H, m), 3.94-3.96 (1H, m), 4.30-4.33 (1H, m), 6.73 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15-7.19 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.31-7.45 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 363 ($M+\text{H}^+$).

(実施例11)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-75)

(a) N-[1-[3-(ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

4-フルオロフェノールを用い、実施例7f同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0336】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40(9H, s), 2.30-2.42(2H, m), 2.61(3H, s), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 3.94-3.98(2H, m), 5.56(1H, brs), 6.80-6.84(2H, m), 6.96(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.04-7.05(2H, m), 7.13-7.15(1H, m), 7.34(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$).

(b) ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩

実施例11aで得られたN-[1-[3-(ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0337】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.53(3H, s), 2.53-2.59(1H, m), 2.94-3.05(1H, m), 2.99(3H, s), 3.08(3H, s), 3.59-3.63(1H, m), 3.92-3.96(1H, m), 4.31-4.34(1H, m), 6.73-6.78(2H, m), 6.91(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.32(1H, s), 7.42-7.47(2H, m).

MS (FAB) m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例12)

エチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-2)

(a) N-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例11aで得られたN-[1-[3-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例6bと同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.41 (9H,br s), 2.30-2.43 (2H,m), 3.97 (2H,br s), 5.52 (1H,br s), 5.98 (0.5H,br s), 6.40 (0.5H,br s), 6.76-6.86 (5H,m), 6.95 (1H,t,J=8.4Hz), 7.21 (1H,t,J=7.8Hz).

(b) エチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩

実施例12aで得られたN-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0338】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 0.88 (3H,t,J=7.3Hz), 2.53 (3H,s), 2.52-2.59 (1H,m), 2.90-3.00 (1H,m), 3.25-3.31 (2H,m), 3.57-3.61 (1H,m), 3.92-3.95 (1H,m), 4.30-4.34 (1H,m), 5.04-5.09 (1H,m), 6.73 (2H,dd,J=9.0Hz,4.3Hz), 6.91 (2H,t,J=9.0Hz), 7.21-7.24 (1H,m), 7.36 (1H,s), 7.41-7.44 (2H,m), 9.88 (1H,br s), 10.22 (1H,br s).

MS(FAB) m/z: 347 (M + H)⁺.

(実施例13)

酢酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号2-4)

(a) 酢酸 3-[1-(N-t-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル エステル

実施例12aで得られたN-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-(3-ヒ

ドロキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 100mg (0.27mmol) を窒素気流下ジクロロメタン1mLに溶解し、トリエチルアミン0.045mL (0.32mmol) 及び無水酢酸0.030mL (0.32mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、80:20 ~ 75:25) により精製し、目的化合物を98.7mg得た。

【0339】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.34-2.57 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.97-3.99 (2H, m), 5.54-5.87 (1H, m), 6.82 (2H, dd, $J=9.1\text{ Hz}, 4.3\text{ Hz}$), 6.94-6.83 (3H, m), 7.02 (1H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$).

(b) 酢酸 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例13aで得られた酢酸 3 - [1 - (N - t - ブキシカルボニル - N - メチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0340】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.28 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.51-2.60 (1H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.35 (1H, br s), 6.72 (2H, dd, $J=8.8\text{ Hz}, 4.3\text{ Hz}$), 6.91 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m), 9.97 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

MS(FAB) m/z : 318 ($M + H$)⁺.

(実施例14)

2, 2-ジメチルプロピオン酸 3 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-5)

2, 2-ジメチルプロピオン酸クロリドを用い、実施例13と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0341】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33 (s, 9H), 2.54 (3H, s), 2.48-2.57 (1H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.55-3.59 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 6.73 (2H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.3\text{Hz}$), 6.91 (2H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m), 9.98 (1H, br s), 10.38 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 360 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例15)

ジメチルカルバミン酸 3 - [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチルアミノプロピル] - フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-13)

4-クロロベンズアルデヒドを用い、実施例1と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0342】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.39-2.56 (3H, m), 2.75 (1H, br s), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.83 (1H, br s), 7.05 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17-7.23 (2H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 9.85 (1H, br s), 10.25 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 347 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例16)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4-クロロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-78)

(a) 3 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N-メチルアミノ] - 3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 エチル エステル

4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例7a~cと同様に反応を行い目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.51 (9H, s), 1.91-1.98 (1H, m), 2.13-2.20 (

1H, m), 2.43 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.48-3.58 (2H, m), 3.74 (1H, br s), 5.57-5.61 (1H, m), 7.10 (2H, dt, J=8.6, 1.9Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz).

(b) N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例16aで得られた3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステルを用い、実施例7d、eと同様に反応を行い目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.40(9H, s), 2.29-2.44(2H, m), 2.60(3H, s), 3.01(3H, s), 3.10(3H, s), 3.98(2H, br s), 5.56(1H, br s), 6.81(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(2H, d, J=8.5Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.30(2H, m).

(c) ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び4-クロロフェノールを用い、実施例7f、6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.59 (1H, m), 3.91-4.13 (1H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=9.0Hz), 7.15-7.19 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 3430, 2942, 2765, 2699, 1725.

MS (FAB) m/z : 363([M+H] $^+$), 332, 273, 242, 207.

(実施例17)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-[4-トリフルオロメチル]フェノキシ]プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-85)

実施例16 bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び4-トリフルオロメチルフェノールを用い、実施例7 f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0343】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.58-2.64 (1H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.64-3.68 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例18)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-86)

実施例16 bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び4-メトキシフェノールを用い、実施例7 f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0344】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.51-2.54 (1H, m), 2.92-2.97 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.34-4.36 (1H, m), 6.72-6.81 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例19)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-アミノ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-65)

(a) [1-[3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フ

ルオロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル
酢酸アンモニウムを用い、実施例 7 a ~ e と同様に反応を行い、目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.40 (9H, br s) 2.22 (2H, br s), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.84-3.96 (2H, m), 4.92 (1H, br s), 5.18 (1H, br s), 6.81 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 4.3\text{Hz}$), 6.95 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00-7.05 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

(b) ジメチルカルバミン酸 3-[1-アミノ-3-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 19 a で得られた [1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0345】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.35-2.39 (1H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.64-3.71 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.53 (1H, br s), 6.74 (2H, dd, $J=8.9\text{Hz}, 4.3\text{Hz}$), 6.90 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31-7.39 (3H, m), 8.71 (3H, br s).

(実施例 20)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-67)

(a) N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] -N-エチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

水素化ナトリウム12mg (0.28mmol) に窒素気流下N, N-ジメチルホルムアミド2mLを加え、氷冷下実施例 19 a で得られた [1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸

t-ブチル エステル100mg (0.23mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を加え、20分間攪拌した後ヨウ化エチル0.022mL (0.28mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、90:10~70:30) により精製し、目的化合物を63mg得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.42 (9H,br s), 2.39-2.47 (2H,m), 3.01 (3H,s), 3.02-3.09 (2H,m), 3.10 (3H,s), 3.96-4.05 (2H,m), 5.44 (1H,br s), 6.82 (2H,dd,J=8.9Hz,4.3Hz), 6.96 (2H,t,J=8.9Hz), 7.04 (1H,t,J=7.9Hz), 7.09 (1H,s), 7.18 (1H,d,J=7.9Hz), 6.32 (1H,t,J=7.9Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 3-[1-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニル エステル 塩酸塩

実施例20aで得られたN-1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル-N-エチルカルバミン酸t-ブチル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0346】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H,t,J=7.2Hz), 2.60-2.65 (1H,m), 2.83-3.00 (2H,m), 2.99 (3H,s), 3.08 (3H,s), 3.06-3.11 (1H,m), 3.52-3.57 (1H,m), 3.86-3.90 (1H,m), 4.40 (1H,br s), 6.71 (2H,dd,J=9.0Hz,4.3Hz), 6.90 (2H,t,J=9.0Hz), 7.18 (1H,d,J=7.8Hz), 7.37 (1H,s), 7.43 (1H,t,J=7.8Hz), 7.51 (1H,d,J=7.8Hz), 9.97 (1H,br s), 10.34 (1H,br s).

(実施例21)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-プロピルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-73) 1-ヨードプロパンを用い、実施例20と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0347】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 0.90 (3H,t,J=7.4Hz), 1.90-2.01 (2H,m), 2.60-2.67 (1H,m), 2.72 (2H,t,J=8.1Hz), 3.00 (3H,s), 3.08 (3H,s), 3.07-3.15 (1H,m), 3.52-3.57 (1H,m), 3.83-3.89 (1H,m), 4.36-4.40 (1H,m), 6.70 (2H,dd,J=8.9Hz,4.3Hz), 6.90 (2H,t,J=8.9Hz), 7.19 (1H,d,J=7.9Hz), 7.37 (1H,s), 7.43 (1H,t,J=7.9Hz), 7.51 (1H,d,J=7.9Hz), 9.88 (1H,br s), 10.27 (1H,br s).

(実施例22)

ジメチルカルバミン酸 3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチルアミノブチル]-フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-25)

(a) N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-オキソ-プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例7eで得られたN-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル200mg (0.57mmol)を窒素気流下ジクロロメタン3mLに溶解しニクロム酸ピリジニウム320mg (0.85mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液にエーテルを加えた後、結晶をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、80:20~60:40)により精製し、目的化合物を148mg得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H,s), 2.59 (3H,br s), 2.95-3.01 (2H,m), 3.02 (3H,s), 3.11 (3H,s), 6.02 (1H,br s), 6.99 (1H,s), 7.05-7.08 (2H,m), 7.35 (1H,t,J=7.9Hz), 9.80 (1H,s).

(b) N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -4-(4-フルオロフェニル)-3-ブテニル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

水素化ナトリウム14mg (0.31mmol)に窒素気流下テトラヒドロフラン1mLを加え、(4-フルオロベンジル)トリフェニルホスホニウムプロミド110mg (0.27mmol)

のテトラヒドロフラン溶液を加え、2時間攪拌した後実施例22aで得られたN-メチル-N-[1-(3-ニトロフェニル)-3-オキソプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル72mg(0.21mmol)を加え、さらに室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~70:30)により精製し、目的化合物を80mg得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.41(4.5H,s), 1.48(4.5H,s), 2.47-2.90(5H,m), 3.01(1.5H,s), 3.02(1.5H,s), 3.10(1.5H,s), 3.11(1.5H,s), 5.61-6.51(3H,m), 6.96-7.36(8H,m).

(c) N-[1-[3-(ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-t-ブチル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例22bで得られたN-[1-[3-(ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-3-ブテニル] -N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル42mg(1.3mmol)をメタノール1mLに溶解し、5%パラジウム/炭素10mgを加え、水素気流下室温で1時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、90:10~75:25)により精製し、目的化合物を40mg得た。δα

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.48(9H,s), 1.60-1.69(2H,m), 2.53(3H,br s), 2.59-2.65(1H,m), 2.69-2.75(1H,m), 3.01(3H,s), 3.10(3H,s), 5.23(0.5H,br s), 5.44(0.5H,br s), 6.94-7.15(7H,m), 7.30(1H,t,J=7.9Hz).

(d) ジメチルカルバミン酸 3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-メチルアミノブチル]-フェニルエステル 塩酸塩

実施例22cで得られたN-[1-[3-(ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-t-ブチル] -N-メチルカルバミン酸

t-ブチル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0348】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.39-1.47 (1H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.40-2.62 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.90 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}, 4.4\text{Hz}$), 6.90 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.02 (2H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 5.5\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 9.83 (1H, br s), 10.16 (1H, br s).

(実施例23)

ジエチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-6)

(a) N-[1-[3-(ジエチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

水素化ナトリウム14mg (0.32mmol)に窒素気流下N, N-ジメチルホルムアミド1mLを加え、氷冷下実施例12aで得られたN-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル100mg (0.27mmol)のN, N-ジメチルホルムアミドを加え30分間攪拌し、次いでジエチルカルバミン酸クロリド0.041mL (0.32mmol)を加え、1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル、10:90) により精製し、目的化合物を108mg得た。

【0349】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.19-1.28 (6H, m), 1.40 (9H, s), 2.31-2.44 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.37-3.47 (4H, m), 3.97-3.99 (2H, m), 5.56 (1H, brs), 6.81-6.84 (2H, m), 6.96 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05-7.11 (2H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.34 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$).

(b) ジエチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例23aで得られたN-[1-[3-(ジエチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0350】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.20-1.29 (6H, m), 2.55 (3H, s), 2.55-2.62 (1H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.36-3.45 (4H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.33-4.36 (1H, m), 6.74-6.78 (2H, m), 6.92 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例24)

ジイソプロピルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-9)

ジイソプロピルカルバミン酸クロリドを用いて実施例23と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0351】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.28 (12H, brs), 2.54 (3H, s), 2.54-2.59 (1H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.92-3.99 (2H, m), 4.05 (1H, br s), 4.32-4.35 (1H, m), 6.76-6.78 (2H, m), 6.90 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 403 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例25)

モルホリン-4-カルボン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メ

チルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-11)
モルホリン-4-カルボニルクロリドを用いて実施例 2-3 と同様に反応を行い目的的化合物をアモルファスとして得た。

【0352】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.53-2.59 (1H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.54-3.64 (5H, m), 3.74 (4H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.93-3.95 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.72-6.75 (2H, m), 6.91 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.42-7.46 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 389 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 2-6)

ジメチルチオカルバミン酸 $\text{O}-[\text{3}-[\text{3}-\text{(4-フルオロフェノキシ)}-\text{1}-\text{メチルアミノプロピル}] \text{フェニル}] \text{エステル 塩酸塩}$ (例示化合物番号 2-12)

ジメチルチオカルバミン酸クロリドを用いて実施例 2-3 と同様に反応を行い目的的化合物をアモルファスとして得た。

【0353】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.55 (3H, s), 2.55-2.63 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.62-3.68 (1H, m), 3.91-3.95 (1H, m), 4.33-4.37 (1H, m), 6.72-6.75 (2H, m), 6.90 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.47 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 363 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 2-7)

ジメチルカルバミン酸 $3-[\text{1-ジメチルアミノ}-\text{3-[(4-トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピル}] \text{フェニル エステル 塩酸塩}$ (例示化合物番号 2-142)

実施例 7 g で得られたジメチルカルバミン酸 $3-[\text{1-メチルアミノ}-\text{3-[(4-トリフルオロメチル) フェノキシ] プロピル}] \text{フェニル エステル}$ を用い

、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0354】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.64 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.64-3.70 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.29-4.31 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.43-7.50 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 411 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例28)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-ジメチルアミノ-3-[4-フルオロフェノキシ]プロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号2-132)

実施例11bで得られたジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0355】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.63-2.68 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.92-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.54-3.60 (1H, m), 3.95-4.13 (1H, m), 4.28-4.30 (1H, m), 6.67-6.70 (2H, m), 6.91 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 361 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例29)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-[4-トリフルオロメチル]フェノキシ]プロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-142)

実施例17で得られたジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-[4-トリフルオロメチル]フェノキシ]プロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0356】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.61 (3H,s), 2.72-2.75 (1H,m), 2.91 (3H,s), 2.96-3.02 (1H,m), 3.02 (3H,s), 3.10 (3H,s), 3.58-3.63 (1H,m), 4.03-4.06 (1H,m), 4.27-4.31 (1H,m), 6.81 (2H,d,J=8.5Hz), 7.23 (2H,d,J=8.2Hz), 7.49 (2H,d,J=8.5Hz), 7.57 (2H,d,J=8.2Hz).

MS (FAB) m/z : 411 (M+H)⁺.

(実施例30)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 75)

実施例16 bで得られたN - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び4 - フルオロフェノールを用い、実施例7 f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0357】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.46-2.60 (1H,m), 2.51 (3H,s), 2.92-3.01 (1H,m), 3.01 (3H,s), 3.09 (3H,s), 3.53-3.59 (1H,m), 3.90-3.94 (1H,m), 4.33-4.34 (1H,m), 6.70-6.73 (2H,m), 6.91 (2H,t,J=8.7Hz), 7.18 (2H,d,J=8.6Hz), 7.60 (2H,d,J=8.6Hz).

MS (FAB) m/z : 347 (M+H)⁺.

(実施例31)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - ジメチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 132)

実施例30で得られたジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0358】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.54-2.69 (1H,m), 2.60 (3H,d,J=4.0Hz), 2.85-2.96 (1H,m), 2.91 (3H,d,J=4.0Hz), 3.02 (3H,s), 3.11 (3H,s), 3.47-3.5

2 (1H, m), 3.94-3.96 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 6.66-6.70 (2H, m), 6.92 (2H, t, J=8.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz), 7.58 (2H, d, J=8.1Hz).

MS (FAB) m/z : 361 (M+H)⁺.

(実施例32)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-1)

4-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例1と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0359】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.39 (3H, s), 2.34-2.54 (3H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.80-3.87 (1H, m), 6.91 (2H, t, J=8.4Hz), 7.07 (2H, dd, J=8.4Hz, 5.6Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.40-7.49 (2H, m).

MS (EI) m/z: 331 (M + H)⁺.

(実施例33)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-1)

4-アセチルフェノール及び4-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例1と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0360】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.37 (3H, s), 2.33-2.54 (3H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.85 (1H, br s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 9.79 (1H, br s), 10.12 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 331 (M + H)⁺.

(実施例34)

ジメチルカルバミン酸 3-[4-(4-クロロフェニル)-1-メチルアミノ]

ブチル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-26)

実施例22aで得られたN-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-オキソ-プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び(4-クロロベンジル) トリフェニルホスホニウムクロリドを用い、実施例22b~dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【036.1】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.40-1.48 (1H, m), 1.58-1.66 (1H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.40-2.57 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.94 (1H, br s), 6.99-7.28 (6H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 9.77 (1H, br s), 10.15 (1H, br s).

(実施例35)

ジメチルカルバミン酸 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-メチルアミノブチル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-26)

実施例16bで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び3-メトキシフェノール及び(4-クロロベンジル) トリフェニルホスホニウムクロリドを用い、実施例22と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【036.2】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.38-1.58 (2H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.38-2.62 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.90 (1H, br s), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.11-7.24 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.77 (1H, br s), 10.15 (1H, br s).

(実施例36)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-87)

実施例16bで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェ

ニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 *t* - ブチル エステル及び 3 - メトキシフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0363】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.58 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 6.36-6.38 (2H, m), 6.47 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$), 7.11 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 3 7)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - メトキシフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 8 8)

実施例 1 6 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 *t* - ブチル エステル及び 2 - メトキシフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0364】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.56 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.08-4.11 (1H, m), 4.43-4.46 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.86-6.91 (2H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 3 8)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 7 9)

(a) [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - N - メチルカルバミン酸 *t* - ブチル エステル

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び3-クロロフェノールを用い、実施例7f同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0365】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.41(9H, s), 2.30-2.41(2H, m), 2.60(3H, s), 3.02(3H, s), 3.10(3H, s), 4.00(2H, brs), 5.54(1H, brs), 6.77(1H, dd, $J=8.2, 2.4\text{Hz}$), 6.86-6.93(2H, m), 7.10(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.28-7.30(2H, m).

(b) ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩

実施例38aで得られた[3-(3-クロロフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0366】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52(3H, s), 2.52-2.61(1H, m), 2.93-3.05(1H, m), 3.00(3H, s), 3.09(3H, s), 3.55-3.60(1H, m), 3.92-3.97(1H, m), 4.31-4.35(1H, m), 6.68(1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 6.78(1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.90(1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.14(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 363 ($M+H$)⁺.

(実施例39)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-80)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエス

テル及び2-クロロフェノールを用い、実施例7 f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0367】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.55 (3H,s), 2.58-2.65 (1H,m), 2.98-3.06 (1H,m), 3.00 (3H,s), 3.08 (3H,s), 3.59-3.65 (1H,m), 4.11-4.16 (1H,m), 4.44-4.48 (1H,m), 6.75 (1H,dd,J=8.1Hz,1.3Hz), 6.87 (1H,td,J=8.1Hz,1.3Hz), 7.13 (1H,td,J=8.1Hz,1.6Hz), 7.17 (2H,d,J=8.6Hz), 7.33 (1H,dd,J=8.1Hz,1.6Hz), 7.66 (2H,d,J=8.6Hz), 9.90 (1H,br s), 10.20 (1H,br s).

MS (EI) m/z : 363 (M+H)⁺.

(実施例40)

ジメチルカルバミン酸 4 - (1-メチルアミノ-3-p-トルイルオキシプロピル) フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-82)

実施例16 b で得られたN - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] - N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び4-メチルフェノールを用い、実施例7 f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0368】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.24 (3H,s), 2.46-2.54 (1H,m), 2.51 (3H,s), 2.95-3.00 (1H,m), 3.00 (3H,s), 3.09 (3H,s), 3.52-3.58 (1H,m), 3.90-3.94 (1H,m), 4.33-4.37 (1H,m), 6.68 (2H,d,J=8.5Hz), 7.01 (2H,d,J=8.5Hz), 7.17 (2H,d,J=8.5Hz), 7.61 (2H,d,J=8.6Hz).

MS (EI) m/z : 342 (M)⁺.

(実施例41)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4-クロロフェノキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-135)

実施例16 d で得られたジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4-クロロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例3と同

様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0369】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60 (3H, s), 2.64-2.68 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.90-2.98 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.50-3.54 (1H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 4.26-4.28 (1H, m), 6.67 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 376 (M^+).

(実施例42)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 13)

4 - アセチルフェノール及び4 - クロロベンズアルデヒドを用い、実施例1と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0370】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.37 (3H, s), 2.31-2.53 (3H, m), 2.68-2.79 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.84 (1H, br s), 7.03 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.85 (1H, br s), 10.15 (1H, br s).

MS(EI) m/z : 347 ($\text{M} + \text{H}^+$).

(実施例43)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 101)

実施例16bで得られたN - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 *t* - ブチル エステル及び2, 4 - ジフルオロフェノールを用い、実施例7f, gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0371】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 2.92-3.05

(1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.58-3.67 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 6.67-6.85 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6Hz).

MS(FAB) m/z: 365 (M + H)⁺.

(実施例44)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-106)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び2-クロロ-4-フルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0372】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.54 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 4.05-4.12 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.8Hz), 6.83-6.89 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=8.0Hz, 3.0Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz).

MS(FAB) m/z: 381 (M + H)⁺.

(実施例45)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-アセチルフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-89)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び4-アセチルフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0373】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.52 (6H, s), 2.52-2.66 (1H, m), 2.97-3.07

(1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.63-3.73 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.9Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.87 (2H, d, J=8.9Hz).

MS(FAB) m/z: 371 (M + H)⁺.

(実施例4 6)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 107)

実施例1 6 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 2, 4 - ジクロロフェノールを用い、実施例7 f, g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0374】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.53 (3H, s), 2.55-2.66 (1H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=8.8Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.5Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.33 (1H, d, J=2.5Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 10.05 (2H, br s)

MS(FAB) m/z: 397 (M + H)⁺.

(実施例4 7)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 110)

実施例1 6 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 3, 4 - ジクロロフェノールを用い、実施例7 f, g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0375】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.51 (3H, s), 2.57 (1H, br s), 2.98 (1H, br

s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.52-3.62 (1H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.31 (1H, br s), 6.66 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 6.88 (1H, d, J=2.8Hz), 7.20 (2H, d, J=8.1Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8Hz), 7.59 (2H, d, J=8.1Hz), 9.93 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 397 (M + H)⁺.

(実施例4 8)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - メチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 92)

(a) N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル

トリフェニルホスフィン420mg (1.6mmol)を窒素気流下テトラヒドロフラン4mLに溶解し、40%アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液0.72mL (1.6mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、4-ニトロフェノール190mg (1.4mmol)を加え、30分間攪拌し、次いで実施例16 bで得られたN - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル400mg (1.1mmol)を加え、さらに5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、50:50) により精製し、目的化合物を392mg得た。

【0376】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.39(9H, s), 2.39-2.49(2H, m), 2.60(3H, s), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 4.11-4.13(2H, m), 5.60(1H, br s), 6.95(2H, d, J=9.1Hz), 7.11(2H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.31(2H, m), 8.20(2H, d, J=9.1Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - メチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例48aで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0377】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.52 (3H,s), 2.62-2.66 (1H,m), 3.01 (3H,s), 3.01-3.10 (1H,m), 3.10 (3H,s), 3.72-3.75 (1H,m), 4.07-4.11 (1H,m), 4.29-4.32 (1H,m), 6.86 (2H,d,J=9.2Hz), 7.20 (2H,d,J=8.4Hz), 7.59 (2H,d,J=8.4Hz), 8.15 (2H,d,J=9.2Hz).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3430, 2941, 2756, 2698, 2446, 1724.

MS m/z : 374 (M+H)⁺.

(実施例49)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-アミノフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 2塩酸塩(例示化合物番号1-95)

(a) N-[3-(4-アミノフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル

実施例48aで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル1.13g (2.4mmol)をメタノール11mLに溶解し、5%パラジウム/炭素110mgを加え、水素気流下室温で1時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、目的化合物を820mg結晶として得た。

融点: 146~149°C

(b) ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-アミノフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 2塩酸塩

実施例49aで得られたN-[3-(4-アミノフェノキシ)-1-[4-ジ

メチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0378】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2.27-2.36 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.60-2.62 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.61-3.63 (1H, m), 3.94-3.96 (1H, m), 4.38-4.41 (1H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19-7.25 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 344 (M+H)⁺.

(実施例50)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - アセチルアミノフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 97)

(a) [3 - (4 - アセチルアミノフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -メチル-カルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例4 9 a で得られた N - [3 - (4 - アミノフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 100mg (0.23mmol) を窒素気流下ピリジン1mL に溶解し、無水酢酸 0.026mL (0.28mmol) を加え、室温で 3.0 分間攪拌した。反応溶液に 0.5 規定塩酸水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を 0.5 規定塩酸水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、目的化合物を 106mg 得た。

【0379】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.32-2.43 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.97 (2H, brs), 5.52 (1H, brs), 6.22 (1H, s), 6.27-6.31 (2H, m), 7.03 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29 (2H, brs).

(b) ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - アセチルアミノフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 50 a で得られた [3 - (4 - アセチルアミノフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - メチル - カルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0380】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.13 (3H, s), 2.43-2.53 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.88-2.90 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.57-3.62 (1H, m), 3.87-3.89 (1H, m), 4.32-4.34 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.26-7.35 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 51)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 136)

実施例 38 b で得られたジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0381】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60 (3H, brs), 2.60-2.71 (1H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.49-3.55 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.24-4.29 (1H, m), 6.64 (1H, ddd, $J=8.4\text{Hz}, 2.2\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.92 (1H, ddd, $J=8.4\text{Hz}, 2.2\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 377 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 52)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) - 1 - ジメチルア

ミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-137)

実施例 3 9 で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0382】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.58 (3H, s), 2.69-2.77 (1H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.47-3.53 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$), 6.89 (1H, td, $J=7.9\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$), 7.15 (1H, td, $J=7.9\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 377 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 5 3)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-94)

(a) $\text{N}-[1-[4-\text{ジメチルカルバモイルオキシ}] \text{フェニル}-3-(3-\text{ニトロフェノキシ}) \text{プロピル}-\text{N}-\text{メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル}$

実施例 1 6 b で得られた $\text{N}-[1-[4-\text{ジメチルカルバモイルオキシ}] \text{フェニル}-3-\text{ヒドロキシプロピル}-\text{N}-\text{メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル}$ 及び 3-ニトロフェノールを用い、実施例 7 f と同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0383】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 2.39-2.48 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.09-4.15 (2H, m), 5.63 (1H, brs), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

(b) ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(3-ニトロフェ

ノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例53aで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-(3-ニトロフェノキシ) プロピル] -N-メチルカルバミン酸t-ブチル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0384】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.64-2.67 (1H, m), 2.96-3.09 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.70-3.74 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例54)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3, 4-ジフルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-102)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸t-ブチル エステル及び3, 4-ジフルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0385】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, br s), 2.55-2.62 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.52-3.59 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.28-4.35 (1H, m), 6.45-6.51 (1H, m), 6.61 (1H, ddd, $J=11.9\text{Hz}, 6.6\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, q, $J=9.4\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.93 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

MS(FAB) m/z : 365 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例55)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-104)

実施例 16 b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-クロロ-3-フルオロフェノールを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0386】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, br s), 2.51-2.62 (1H, m), 2.91-3.04 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.53-3.62 (1H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.27-4.34 (1H, m), 6.52-6.55 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J=10.7\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.18-7.25 (3H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.94 (1H, br s), 10.32 (1H, br s).
 MS(FAB) m/z: 381 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例 56)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-シアノフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-91)

実施例 16 b で得られた N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-ヒドロキシベンゾニトリルを用い、実施例 7 f、g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0387】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, br s), 2.55-2.68 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.64-3.72 (1H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.96 (1H, br s), 10.36 (1H, br s).
 MS(EI) m/z: 354 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例 57)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - ブロモフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 81)

実施例 16 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - ブロモフェノールを用い、実施例 7 f, g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0388】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, br s), 2.52-2.62 (1H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.53-3.61 (1H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 4.28-4.38 (1H, m), 6.66 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.91 (1H, br s), 10.22 (1H, br s).

MS(FAB) m/z : 407 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例 58)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 111)

実施例 16 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノールを用い、実施例 7 f, g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0389】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.19 (3H, s), 2.51 (3H, br s), 2.53-2.63 (1H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.54-3.62 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.28-4.37 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 6.73 (1H, td, $J=8.7\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.94 (1H, br s), 10.32 (1H, br s).

MS(FAB) m/z : 361 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例59)

ジメチルカルバミン酸 4-（1-メチルアミノ-3-m-トルイルオキシプロピル）フェニル エステル 塩酸塩（例示化合物番号1-83）

実施例16bで得られたN-[1-[（4-ジメチルカルバモイルオキシ）フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び3-メチルフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0390】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.28 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.53-3.61 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 6.56-6.62 (2H, m), 6.73 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.93 (1H, br s), 10.25 (1H, br s).

MS(EI) m/z: 343 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例60)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3, 4-ジメチルフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩（例示化合物番号1-114）

実施例16bで得られたN-[1-[（4-ジメチルカルバモイルオキシ）フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び3, 4-ジメチルフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0391】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.51 (3H, br s), 2.45-2.58 (1H, m), 2.87-3.00 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.48-3.57 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.34 (1H, br s), 6.51 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.90 (1H, br s), 10.24 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 357 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例61)

ジメチルカルバミン酸 (R)-4-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-79)

(a) (R)-3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル

Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183に記載されている手法によって合成した (R)-3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルを用い、実施例6aと同様に反応を行い目的化合物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、目的化合物を光学純度99%以上の結晶として得た。なお、光学純度の測定にはダイセル化学工業社製のCHIRALCEL ODカラムを用いたHPLC(ヘキサン:イソプロピルアルコール=95:5)を用いた。

融点: 130~132°C

(b) (R)-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル

実施例61aで得られた (R)-3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルを用い、実施例7d、eと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0392】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.51(9H,s), 1.92-1.97(1H,m), 2.14-2.20(1H,m), 2.43(1H,br), 3.01(3H,s), 3.10(3H,s), 3.51-3.58(2H,m), 3.73-3.77(1H,br), 5.57-5.59(1H,m), 7.10(2H,d,J=7.7Hz), 7.28(2H,d,J=7.7Hz)

(c) (R)-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル

実施例61bで得られた (R)-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル及び

3-クロロフェノールを用い、実施例7fと同様に反応を行い目的化合物を得た。

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H,s), 2.34-2.44 (2H,m), 3.02 (3H,s), 3.11 (3H,s), 4.00 (2H,br s), 5.54 (2H,br s), 6.78 (1H,d,J=8.1Hz), 6.89 (1H,s), 6.94 (1H,d,J=8.1Hz), 7.12 (2H,d,J=8.4Hz), 7.17 (1H,t,J=8.1Hz), 7.29 (2H,br s).

(d) (R)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル

水素化ナトリウム1.75g (40mmol)に窒素気流下N, N-ジメチルホルムアミド30mLを加え、冰冷下実施例61cで得られた(R)-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル7.00g (16mmol)のN, N-ジメチルホルムアミドを加え30分間攪拌し、次いでヨウ化メチル1.9mL (30mmol)を加え、室温に昇温し一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、95:5~85:15)により精製し、目的化合物を6.14g得た。

【0393】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H,s), 2.35-2.44 (3H,s), 2.60 (3H,s), 3.02 (3H,s), 3.10 (3H,s), 4.00 (2H,br), 5.54 (1H,br), 6.78 (1H,d,J=8.3Hz), 7.10 (2H,d,J=8.4Hz), 7.18 (1H,t,J=8.3Hz), 7.29 (2H,m).

(e) ジメチルカルバミン酸(R)-4-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩

実施例61dで得られた(R)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物

をアモルファスとして得た。

【0394】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.68 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 6.78 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS(EI) m/z : 363 ($M + H$)⁺

(実施例62)

ジメチルカルバミン酸 (R)-4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-78)
実施例61bで得られた(R)-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル及び4-クロロフェノールを用い、実施例61c~eと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0395】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.59 (1H, m), 3.91-4.13 (1H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15-7.19 (4H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

$[\alpha]_D^{22} +72$ (c 0.37, CHCl_3)

(実施例63)

ジエチルカルバミン酸4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-7)
(a) N-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル
実施例16cで得られた[3-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ジメチ

ルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例6 bと同様に反応を行い目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.41 (9H, s), 2.29-2.39 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.97 (2H, br s), 5.21 (1H, br s), 5.51 (1H, br s), 6.79-6.82 (4H, m), 7.17 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

(b) ジエチルカルバミン酸 4 - [3 - (4-クロロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例6 3 aで得られたN - [3 - (4-クロロフェノキシ) -1 - (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例2 3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0396】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18-1.27 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.49-2.58 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.34-3.45 (4H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.32 (1H, br s), 6.71 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.95 (1H, br s), 10.31 (1H, br s).

MS(EI) m/z: 391

$(M + H)^+$

(実施例6 4)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3-アミノフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-96)

(a) N - [3 - (3-アミノフェノキシ) -1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例5 3 aで得られたN - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3 - (3-ニトロフェノキシ) プロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例4 9 aと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0397】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.41(9H, s), 2.16(3H, s), 2.28-2.33(1H, m), 2.34-2.47(1H, m), 2.60(3H, s), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 3.98-4.06(2H, m), 5.52(1H, brs), 6.62(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.99(1H, brs), 7.08-7.12(3H, m), 7.19(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.27-7.33(2H, m)

(b) ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-アミノフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2塩酸塩

実施例64aで得られたN-[3-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチル エステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0398】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.28-2.39(1H, m), 2.39(3H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 2.59-2.64(1H, m), 2.90(3H, s), 3.03(3H, s), 3.56-3.63(1H, m), 3.90-3.95(1H, m), 4.38-4.42(1H, m), 6.66-6.75(3H, m), 7.19-7.27(3H, m), 7.56(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 344 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例65)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-アセチルアミノフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号1-98)

(a) [3-(3-アセチルアミノフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]-メチル-カルバミン酸t-ブチル エステル

実施例64aで得られたN-[3-(3-アミノフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチル エステルを用い、実施例50aと同様に反応を行い目的化合物を得た。

(b) ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - アセチルアミノフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例 6 5 a で得られた [3 - (3 - アセチルアミノフェノキシ) - 1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施例 6 d と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0399】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.13 (3H, s), 2.48 (4H, br s), 2.86 (1H, br s), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.74 (1H, br s), 3.86 (1H, br s), 4.28 (1H, br s), 6.50 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.59 (1H, br s), 7.13-7.16 (3H, m), 7.36-7.37 (1H, m), 7.57 (2H, br s), 8.41 (1H, br s), 9.82 (1H, br s), 10.01 (1H, br s).
 MS (FAB) m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 6 6)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - メチルアミノ - 3 - (2 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 9 3)

実施例 1 6 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 2 - ニトロフェノールを用い、実施例 7 f, g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0400】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.56 (3H, s), 2.62-2.70 (1H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 6.96 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, td, $J=8.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, td, $J=8.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例67)

ジメチルカルバミン酸 4- (1-メチルアミノ-3-フェノキシプロピル) フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号1-74)

実施例16bで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及びフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0401】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.48-2.59 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.17-7.24 (4H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 329 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例68)

ジメチルカルバミン酸 4- [3- (3-フルオロフェノキシ) -1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-76)

実施例16bで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び3-フルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0402】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.61 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.32-4.35 (1H, m), 6.50 (1H, dt, $J=10.8\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 6.62 (1H, td, $J=8.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 7.13-7.20 (3H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.93 (1H, br s), 10.28 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例69)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-77)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び2-フルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0403】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.53-2.63 (1H, m), 2.97-3.09 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.61-3.67 (1H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 4.39-4.41 (1H, m), 6.79-6.90 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.91 (1H, br s), 10.23 (1H, br s).
 $\text{MS (EI) m/z : 347 (M+H)^+}$.

(実施例70)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-133)

実施例68で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0404】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60 (3H, s), 2.60-2.73 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.91-3.02 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.49-3.55 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.26-4.29 (1H, m), 6.46 (1H, dt, $J=10.7\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 6.64 (1H, td, $J=8.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 7.14-7.24 (3H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

$\text{MS (EI) m/z : 360 (M)^+}$.

(実施例71)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-134)

実施例69で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0405】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.58 (3H, s), 2.68-2.73 (1H, m), 2.95 (4H, br s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.49-3.56 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.31 (1H, br s), 6.78 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 6.87-6.92 (1H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 360 (M^+).

(実施例72)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-アセチルフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-90)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び3-アセチルフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0406】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.47-2.66 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.93-3.06 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.61-3.70 (1H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, br s), 7.51 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 10.10 (2H, br s).

MS (EI) m/z : 371 ($\text{M} + \text{H}^+$).

(実施例73)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-1

－メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-113)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ] フェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] - N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び4-クロロ-3-メチルフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0407】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.28 (3H, s), 2.50-2.62 (1H, m), 2.51 (3H, br s), 2.89-3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.50-3.59 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.27-4.37 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.9\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.96 (1H, br s), 10.33 (1H, br s).

MS(EI) m/z : 377 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例74)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-109)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ] フェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] - N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び3-クロロ-4-フルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0408】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, br s), 2.50-2.63 (1H, m), 2.91-3.04 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.51-3.60 (1H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 6.65 (1H, dt, $J=8.9\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.98 (1H, br s), 10.34 (1H, br s).

MS(EI) m/z : 381 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例75)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-アセチルフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-146)

実施例45で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-アセチルフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0409】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.53 (3H, s), 2.62 (3H, br s), 2.67-2.79 (1H, br s), 2.90 (3H, br s), 2.99 (1H, br s), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.63 (1H, br s), 4.06 (1H, br s), 4.30 (1H, br s), 6.78 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

MS(EI) m/z : 384 ($M + H$)⁺.

(実施例76)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-159)

実施例54で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0410】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.61 (3H, br s), 2.60-2.75 (1H, m), 2.90 (3H, br s), 2.88-3.00 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.45-3.55 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, br s), 6.40-6.47 (1H, m), 6.56 (1H, ddd, $J=11.7\text{Hz}, 6.5\text{Hz}, 2.9\text{Hz}$), 7.01 (1H, q, $J=9.4\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(EI) m/z : 378 ($M + H$)⁺.

(実施例77)

ジエチルカルバミン酸 4-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-8)

実施例38aで得られた[3-(3-クロロフェノキシ)-1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用い、実施例63と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0411】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18-1.28 (6H, m), 2.51 (3H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.36-3.44 (4H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.34 (1H, br s), 6.68 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.77 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.95 (1H, br s), 10.28 (1H, br s)..

(実施例78)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-161)

実施例55で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0412】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.61 (3H, br s), 2.62-2.75 (1H, m), 2.90 (3H, br s), 2.96 (1H, br s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.46-3.55 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.26 (1H, br s), 6.49 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J=10.6\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS(EI) m/z : 394(M + H)⁺.

(実施例79)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-103)
実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエス

テル及び3, 5-ジフルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0413】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.52 (3H, br s), 2.52-2.63 (1H, m), 2.91-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.52-3.61 (1H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.30 (1H, br s), 6.32 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 6.38 (1H, tt, $J=9.0\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.99 (1H, br s), 10.38 (1H, br s).

MS(EI) m/z : 365 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例80)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-117)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエス

テル及び3, 4, 5-トリフルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0414】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.51 (3H, br s), 2.52-2.63 (1H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.49-3.58 (1H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 6.37-6.47 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.99 (1H, br s), 10.34 (1H, br s).

MS(EI) m/z : 381 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例81)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (3-クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-79)
 (a) (S) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル

Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183に記載されている手法によって合成した (S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例61a、bと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0415】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.42 (9H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.09 (1H, br s), 5.42 (1H, br s), 7.07 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(b) ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例81aで得られた (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3 - クロロフェノールを用い、実施例7f、実施例61d、eと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0416】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.68 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 6.78 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

(実施例82)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - メ

チルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-78)

実施例 81 a で得られた (S)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -3-ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル及び 4-クロロフェノールを用い、実施例 7f、実施例 61d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0417】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.55-3.59 (1H, m), 3.91-4.13 (1H, m), 4.30-4.34 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15-7.19 (4H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(実施例 83)

N-エチル-N-メチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-10)

(a) N-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-[4-(N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例 63 a で得られた N-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-(3-ヒドロキシフェニル) プロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル 200mg (0.51mmol) をジクロロメタン 3mL に溶解し、N, N-カルボニルジイミダゾール 165mg (1.0mmol) を加え室温で一晩攪拌した後、エチルメチルアミン 0.09mL (1.0mmol) を加え、さらに 1 日間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、80:20~60:40) により精製し、目的化合物を 96mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.17-1.26 (6H, m), 1.41 (9H, s), 2.33-2.57 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.41 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.46 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.98 (2H, br s), 5.56 (1H, br s), 6.81 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.10

(2H, d, J=6.4Hz), 7.22 (2H, d, J=9.0Hz), 7.29 (2H, d, J=6.4Hz).

(b) N-エチル-N-メチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩

実施例83aで得られたN-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-[4-(N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ)フェニル]プロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0418】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.19 and 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 2.50 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 2.98 and 3.06 (3H, s), 3.40 and 3.46 (2H, q, J=7.1Hz), 3.53-3.60 (1H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 4.32 (1H, br s), 6.71 (2H, d, J=8.9Hz), 7.15-7.20 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 9.93 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

(実施例84)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-160)

実施例79で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0419】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60 (3H, br s), 2.63-2.75 (1H, m), 2.90 (3H, br s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.44-3.55 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 6.23-6.32 (2H, m), 6.40 (1H, tt, J=8.9Hz, 2.2Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz).

MS(EI) m/z : 378 ($M + H$)⁺.

(実施例85)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-158)

実施例43で得られたジメチルカルバミン酸 4-[3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0420】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.59 (3H, br s), 2.63-2.75 (1H, m), 2.94 (3H, br s), 2.90-3.01 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.47-3.57 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 6.68-6.78 (2H, m), 6.79-6.87 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

MS(EI) m/z : 378 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例86)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-151)

実施例53で得られたジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0421】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.62 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 2.70-2.78 (1H, m), 2.89 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 2.99-3.09 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.63-3.69 (1H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.55-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 387 (M)⁺.

(実施例87)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 52)

(a) N - [3 - [N - t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] - 3 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - N - (3 - クロロフェニル) カルバミン酸 t - ブチル エステル

実施例 16 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル 100mg (0.28mmol) を窒素気流下でトラヒドロフラン 1.5mL に溶解し、トリエチルアミン 0.07mL (0.50mmol) を加えた後、氷冷下メタンスルホニルクロリド 0.03mL (0.34mmol) を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去し、メタンスルホン酸エステルを得た。水素化ナトリウム 15mg (0.33mmol) に窒素気流下で N, N - ジメチルホルムアミド 1.5mL を加え、氷冷下 (3 - クロロフェニル) カルバミン酸 t - ブチル エステル 75mg (0.33mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液を加え 30 分間攪拌し、先に得たメタンスルホン酸エステルの N, N - ジメチルホルムアミド溶液を加え室温でさらに 2 日間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、60 : 40) により精製し、目的化合物を 106mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.10-2.18 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 5.44 (1H, brs), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.17-7.29 (5H, m).

(b) ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2塩酸塩

実施例 87 a で得られた N - [3 - [N - t - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノ] - 3 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] プロピル] - N - (3 - クロロフェニル) カルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施

例6 dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0422】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.46 (3H, s), 2.77-2.82 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.21 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 3.36 (2H, br s), 4.08 (1H, br s), 7.25 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, br s), 7.56 (1H, s), 7.63 (2H, br s).

MS (EI) m/z : 361 (M)⁺.

(実施例88)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号1-195)

3-フルオロ-4-ニトロフェノールを用い、実施例48と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0423】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.62-2.68 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.07 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.08-4.10 (1H, m), 4.23-4.31 (1H, m), 6.63-6.68 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.05 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 392 (M+H)⁺.

(実施例89)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-ジメチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号1-149)

実施例48 bで得られたジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニル エステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0424】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.62 (3H, br s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.88 (

3H,br s), 2.99-3.07 (1H,m), 3.02 (3H,s), 3.11 (3H,s), 3.67-3.73 (1H,m), 4.08-4.13 (1H,m), 4.28-4.31 (1H,m), 6.81 (2H,d,J=9.2Hz), 7.24 (2H,d,J=8.6Hz), 7.55 (2H,d,J=8.6Hz), 8.15 (2H,d,J=9.2Hz).

MS (EI) m/z : 387 (M)⁺.

(実施例90)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 116)

実施例16bで得られたN - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び4 - クロロ - 3 - ニトロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0425】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.51 (3H,s), 2.59-2.67 (1H,m), 2.97-3.10 (1H,m), 3.01 (3H,s), 3.10 (3H,s), 3.67-3.73 (1H,m), 4.02-4.07 (1H,m), 4.28-4.31 (1H,m), 6.98 (1H,dd,J=8.9Hz,3.0Hz), 7.21 (2H,d,J=8.5Hz), 7.28 (1H,d,J=3.0Hz), 7.39 (1H,d,J=8.9Hz), 7.59 (2H,d,J=8.5Hz).

MS (FAB) m/z : 408 (M+H)⁺.

(実施例91)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - メチルアミノ - 3 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 118)

実施例16bで得られたN - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び2, 3, 5 - トリフルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0426】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H,s), 2.62-2.68 (1H,m), 3.02 (3H,s), 3.02-3.11 (1H,m), 3.11 (3H,s), 3.62-3.66 (1H,m), 4.09-4.12 (1H,m), 4.35-4.38 (1H,m), 6.35-6.39 (1H,m), 6.49-6.54 (1H,m), 7.22 (2H,d,J=8.3Hz), 7.65 (2H,d,J=8.3Hz).

MS (FAB) m/z : 383 (M+H)⁺.

(実施例92)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(3-フルオロフェニルアミノ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 2塩酸塩(例示化合物番号1-51)

(3-フルオロフェニル)カルバミン酸 t-ブチルエステルを用い、実施例87と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0427】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.46 (3H,s), 2.76-2.82 (1H,m), 3.01 (3H,s), 3.10 (3H,s), 3.20-3.26 (1H,m), 3.34-3.45 (2H,m), 4.07-4.13 (1H,m), 7.06-7.11 (1H,m), 7.24-7.26 (1H,m), 7.30-7.42 (4H,m), 7.64 (2H,br s).

MS (FAB) m/z : 346 (M+H)⁺.

(実施例93)

ジメチルカルバミン酸 4-[2-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノエチル]-フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-34)

(a) 2-(4-クロロフェノキシ)-1-[(4-メトキシメトキシ)フェニル]エタノン

Chem. Abstr. 1968, 68, 87026に記載されている手法によって合成した1-ヨード-4-メトキシメトキシベンゼン1.72g (6.5mmol)を窒素気流下テトラヒドロフラン40mLに溶解し、-78℃に冷却し、1.5規定ブチルリチウム/ヘキサン溶液4.3mL (6.5mmol)をゆっくり滴下し、30分間攪拌した後、Tetrahedron, 1998, 54, 15861に記載されている手法によって合成した2-(4-クロロフェノキシ)-N-メトキシ-N-メチルアセタミド1.00g (4.4mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、さらに2時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶

液を加え、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、95:5~80:20）により精製し、目的化合物を1.02g得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 3.49 (3H,s), 5.20 (2H,s), 5.25 (2H,s), 6.87 (2H,d,J=9.0Hz), 7.11 (2H,d,J=8.9Hz), 7.23 (2H,d,J=9.0Hz), 7.97 (2H,d,J=8.9Hz).

(b) 2-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン

実施例93aで得られた2-(4-クロロフェノキシ)-1-[(4-メトキシメトキシ)フェニル]エタノン1.01g (3.3mmol)をアセトン10mLに溶解し、4規定塩酸水溶液10mLを加え室温で一晩攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去し目的化合物を0.85g得た。これは精製することなく次の反応に付した。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 5.34 (2H,s), 6.63 (1H,s), 6.89 (2H,d,J=8.8Hz), 6.93 (2H,d,J=9.1Hz), 7.24 (2H,d,J=9.1Hz), 7.94 (2H,d,J=8.8Hz).

(c) ジメチルカルバミン酸 4-[2-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノエチル]-フェニル エステル 塩酸塩

実施例93bで得られた2-(4-クロロフェノキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノンを用い、実施例1a、d~fと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0428】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.36 (3H,s), 3.02 (3H,s), 3.11 (3H,s), 4.27-4.36 (2H,m), 4.60 (1H,dd,J=11.3Hz,9.2Hz), 6.96 (2H,d,J=8.9Hz), 7.16 (2H,d,J=8.9Hz), 7.21 (2H,d,J=8.6Hz), 7.67 (2H,d,J=8.6Hz), 10.21 (2H,br s).

MS(FAB) m/z: 349 (M + H)⁺

(実施例94)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号2-76)
 3-フルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0429】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 2.41-2.61 (1H,m), 2.53 (3H,br s), 2.90-3.02 (1H,m), 2.99 (3H,s), 3.08 (3H,s), 3.59-3.65 (1H,m), 3.94-3.99 (1H,m), 4.32 (1H,br s), 6.51 (1H,dt,J=11.0Hz,2.2Hz), 6.57-6.64 (2H,m), 7.13-7.20 (2H,m), 7.33(1H,s), 7.41-7.47 (2H,m), 9.94 (1H,br s), 10.36 (1H,br s)

MS(FAB) m/z: 347 (M + H)⁺.

(実施例95)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号2-92)

実施例7eで得られたN-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例48と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0430】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 2.54 (3H,s), 2.65-2.70 (1H,m), 2.98 (3H,s), 3.01-3.10 (1H,m), 3.07 (3H,s), 3.75-3.81 (1H,m), 4.08-4.13 (1H,m), 4.30 (1H,dd,J=9.9Hz,4.1Hz), 6.87 (2H,d,J=9.3Hz), 7.17-7.21 (1H,m), 7.31 (1H,s), 7.43-7.48 (2H,m), 8.15 (2H,d,J=9.3Hz), 10.05 (1H,br s), 10.48 (1H,br s).

MS(FAB) m/z: 374 (M + H)⁺.

(実施例96)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-105)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを用い、実施例48と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0431】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53 (3H, s), 2.66-2.74 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.76-3.82 (1H, m), 4.21-4.26 (1H, m), 4.34-4.37 (1H, m), 6.88 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.95-8.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 392 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例97)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-フルオロフェニルアミノ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 2塩酸塩(例示化合物番号1-49)
(4-フルオロフェニル)カルバミン酸 t-ブチルエステルを用い、実施例87と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0432】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.46 (3H, s), 2.72-2.77 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.17-3.22 (1H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 4.01-4.09 (1H, br s), 7.10 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24-4.26 (2H, m), 7.62-7.65 (4H, m).

(実施例98)

ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-92)
(a) (S)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例81aで得られた(S)-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル及び4-ニトロフェノールを用い、実施例48aと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0433】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (9H, s), 2.17-2.40 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.96-4.10 (2H, m), 4.90-5.01 (2H, br s), 6.91 (2H, d, J =8.8Hz), 7.09 (2H, d, J =8.8Hz), 7.27 (2H, d, J =8.8Hz), 8.19 (2H, d, J =8.8Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩

実施例98aで得られた(S)-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]カルバミン酸t-ブチルエステルを用い、実施例61d、eと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0434】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.52 (3H, s), 2.62-2.66 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.72-3.75 (1H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 6.86 (2H, d, J =9.2Hz), 7.20 (2H, d, J =8.4Hz), 7.59 (2H, d, J =8.4Hz), 8.15 (2H, d, J =9.2Hz).

$[\alpha]_D^{22} +143.6 (\text{CHCl}_3, C=1.01)$

MS(FAB) m/z : 374 ($M + H$)⁺.

(実施例99)

ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[1-ジメチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-149)

実施例98で得られたジメチルカルバミン酸 (S)-4-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結

晶を行い、目的化合物を結晶として得た。

融点：180.5～181.5℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ : 2.62 (3H, br s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.88 (3H, br s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.28-4.31 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

$[\alpha]_D^{22} +116.0 (\text{CHCl}_3, C=0.94)$

MS(EI) m/z : 387 (M)⁺.

(実施例100)

ジメチルカルバミン酸 (R)-4-[1-アミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-66)

(a) (R)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

実施例61bで得られた (R)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル及び4-ニトロフェノールを用い、実施例48aと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0435】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.18-2.40 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.99 (1H, dt, $J=6.2, 9.6\text{Hz}$), 4.08 (1H, dt, $J=6.2, 9.6\text{Hz}$), 4.85-5.03 (2H, br), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(b) ジメチルカルバミン酸 (R)-4-[1-アミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩

実施例100aで得られた (R)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファ

スとして得た。

【0436】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.36-2.46 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.81-3.89 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.46 (1H, dt, $J=5.6\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$).

$[\alpha]_D^{22} -110.5$ (CHCl_3 , C=1.04)

MS(FAB) m/z: 360 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例101)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [1-メチルアミノ - 3 - (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-92)

実施例100aで得られた (R) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - (4-ニトロフェノキシ) プロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステルを用い、実施例61d、eと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0437】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.62-2.66 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.72-3.75 (1H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

$[\alpha]_D^{22} -142.1$ (CHCl_3 , C=1.00)

MS(FAB) m/z: 374 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例102)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [1-ジメチルアミノ - 3 - (4-ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-149)

実施例101で得られたジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [1-メチルアミ

ノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0438】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.62 (3H, br s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.88 (3H, br s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.28-4.31 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.15 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

$[\alpha]_D^{22} -115.2$ (CHCl_3 , $C=0.92$)

MS(EI) m/z : 387 ($M + H$)⁺.

(実施例103)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(ピリジン-3-イルオキシ)プロピル]フェニルエステル 2塩酸塩(例示化合物番号1-119)
実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び3-ヒドロキシピリジンを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0439】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.45-2.56 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.65-3.73 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.99-4.04 (1H, m), 4.21-4.26 (1H, m), 4.49 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}, 4.4\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85-7.89 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.39 (1H, a).

(実施例104)

ジメチルカルバミン酸 3-[1-ジメチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号2-149)
実施例95で得られたジメチルカルバミン酸 3-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0440】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.53-2.9 (7H, m), 3.00 (3H, s), 2.98-3.12 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.34 (1H, dd, $J=1.0\text{Hz}, 3.7\text{Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.3 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS(FAB) m/z : 388 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例105)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-エチルアミノ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-70)

(a) $\text{N}-[1-[4-\text{ジメチルカルバモイルオキシ}]\text{フェニル}]-3-\text{ヒドロキシプロピル}-\text{N}-\text{エチルカルバミン酸 t-ブチルエステル}$
4-ヒドロキシベンズアルデヒド及びエチルアミン酢酸塩を用い、実施例7a~eと同様に反応を行い目的化合物を得た。

(b) $\text{ジメチルカルバミン酸 4-[1-エチルアミノ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩}$

実施例105aで得られた $\text{N}-[1-[4-\text{ジメチルカルバモイルオキシ}]\text{フェニル}]-3-\text{ヒドロキシプロピル}-\text{N}-\text{エチルカルバミン酸 t-ブチルエステル}$ 及び3-ニトロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0441】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.67-2.75 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.05-3.19 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.64-3.70 (1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 4.42 (1H, dd, $J=10.7\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 9.95 (1H, br s), 10.28 (1H, br s).

MS(FAB) m/z : 388 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(実施例106)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-67)

実施例105aで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-エチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び4-フルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0442】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.56-2.66 (1H, m), 2.79-2.92 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.49-3.54 (1H, m), 3.84-3.89 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.67-6.70 (2H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.92 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 361 ($M + H$)⁺.

(実施例107)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-エチルアミノ-3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-68)

実施例105aで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-エチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び3-フルオロフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0443】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.60-2.70 (1H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.13 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.50-3.56 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.42 (1H, brd, $J=8.1\text{Hz}$), 6.47 (1H, dt, $J=11.0\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 6.60 (1H, td, $J=8.1\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}, 6.6\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.95 (1H, br s)

), 10.26 (1H,br s)

MS(FAB) m/z: 361 (M + H)⁺.

(実施例 108)

ジメチルカルバミン酸 3 - [1 - メチルアミノ - 3 - (3 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 94)

実施例 7 e で得られた N - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 3 - ニトロフェノールを用い、実施例 4 8 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0444】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.25 (3H,s), 2.61-2.69 (1H,m), 2.98 (3H,s), 2.97-3.10 (1H,m), 3.08 (3H,s), 3.73-3.79 (1H,m), 4.07-4.12 (1H,m), 4.35 (1H,dd,J=10.3Hz,4.4Hz), 7.14-7.20 (2H,m), 7.35-7.48 (4H,m), 7.60 (1H,t,J=2.0Hz), 7.79 (1H,dd,J=8.1Hz,2.2Hz), 10.10 (2H,br)

MS(FAB) m/z: 374 (M + H)⁺.

(実施例 109)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 50)

(4 - クロロフェニル) カルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施例 8 7 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0445】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.46 (3H,s), 2.71-2.76 (1H,m), 3.01 (3H,s), 3.09 (3H,s), 3.16-3.23 (1H,m), 3.38-3.49 (2H,m), 4.05-4.08 (1H,m), 7.23-7.26 (2H,m), 7.39 (2H,d,J=8.8Hz), 7.58 (2H,d,J=8.8Hz), 7.63 (2H,br s).

MS (FAB) m/z : 362 (M+H)⁺.

(実施例110)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-[N-アセチル-N-(3-フルオロフェニル)アミノ]-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-60)

N-(3-フルオロフェニル)アセタミドを用い、実施例87と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0446】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.94 (3H, s), 2.10-2.15 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.71-2.77 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.58-3.63 (1H, m), 3.91-3.95 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.08-7.14 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.41-7.47 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 387 (M^+).

(実施例111)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-115)

3-メチル-4-ニトロフェノールを用い、実施例48と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0447】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.52 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 6.68-6.70 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(実施例112)

ジメチルカルバミン酸 4-(1-メチルアミノ-3-0-トルイルオキシプロピル)フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-84)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び2-メチルフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0448】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.21 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.57-2.63 (1H, m), 2.95-3.09 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.59-3.65 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.82 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.03-7.11 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 342 (M)⁺.

(実施例113)

ジメチルカルバミン酸4-[3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-112)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び4-クロロ-2-メチルフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0449】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.17 (3H, s), 2.51 (3H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 2.56-2.63 (1H, m), 2.94-3.09 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.57-3.63 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, m), 6.52 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (EI) m/z : 376 (M)⁺.

(実施例114)

ジメチルカルバミン酸4-[1-ジメチルアミノ-3-(3,4,5-トリフ

ルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-174)

実施例 80 で得られたジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0.450】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.65-2.74 (1H, m), 2.88 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 2.91-3.02 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.48 (1H, td, $J=9.6\text{Hz}, 3.6\text{Hz}$), 3.89-3.95 (1H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 6.34-6.39 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS(EI) m/z: 396 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

(実施例 115)

ジメチルカルバミン酸 4-[4-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノブチル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-193)

(a) 3-(4-ベンジロキシフェニル)-3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ] プロピオン酸 エチル エステル

実施例 16 a で得られた 3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 エチル エステル 5.10g (16mmol) 及び炭酸カリウム 3.27g (24mmol) に N, N-ジメチルホルムアミドを加え、次いでベンジルブロミド 2.3mL (19mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を 5.57g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 2.61 (3H, br s), 2.88-2.92 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 5.66 (1H, br s), 6.94 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.31-7.44 (5H, m).

(b) N-[1-(4-ベンジロキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-

N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

水素化アルミニウムリチウム1.02g (27mmol)に窒素気流下テトラヒドロフラン100mLを加え、-78℃に冷却し、実施例115aで得られた3-(4-ベンジロキシフェニル)-3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]プロピオン酸 エチル エステル5.56g (13mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、30分間攪拌した後0℃までゆっくり昇温し、さらに30分間攪拌した。反応溶液に水1mL、15%水酸化ナトリウム水溶液1mL、水3mLを順次加え、室温で30分間攪拌し、無水硫酸マグネシウムを加えた後結晶をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を4.78g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.51 (9H, s), 1.92-2.15 (2H, m), 2.42 (3H, br s), 3.50-3.74 (3H, m), 5.06 (2H, s), 5.54 (1H, br s), 6.95 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31-7.45 (5H, m).

(c) N-[1-(4-ベンジロキシフェニル)-3-シアノプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例115bで得られたN-[1-(4-ベンジロキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル1.50g (4.0mmol)を窒素気流下テトラヒドロフラン20mLに溶解し、トリエチルアミン0.84mL (6.0mmol)を加えた後、氷冷下メタンスルホニルクロリド0.37mL (4.8mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド20mLに溶解し、1,5-クラウン-5 1.2mL (6.0mmol)を加え、さらにシアン化ナトリウム294mg (6.0mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、80:20~70:30) により精製し、目的化合物を1.41g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.51 (9H, br s), 2.20-2.28 (1H, m), 2.41 (3H

, br s), 5.06 (2H, s), 5.35 (1H, br s), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31-7.44 (5H, m).

(d) N - [1 - (4 - ベンジロキシフェニル) - 4 - ヒドロキシブチル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル

実施例 115 c で得られた N - [1 - (4 - ベンジロキシフェニル) - 3 - シアノプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル 1.00g (2.6mmol) を窒素気流下ジクロロメタン 20mL に溶解し、-78℃ に冷却し、0.95M 水素化ジイソブチルアルミニウム / ヘキサン溶液 5.5mL (5.3mmol) を加え、ゆっくり室温に昇温して 2 時間攪拌した。硫酸ナトリウム 2.6g を加え室温でさらに 1 時間攪拌し、結晶をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をメタノール 10mL に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 98mg (2.6mmol) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、溶媒を減圧下留去した後、水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、70 : 30 ~ 50 : 50) により精製し、目的化合物を 830mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.59-1.65 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.53 (3H, br s), 3.73 (2H, t, J=6.2Hz), 5.05 (2H, s), 5.20 (0.5H, br s), 5.39 (0.5H, br s), 6.94 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.31-7.44 (5H, m).

(e) N - [4 - ヒドロキシブチル - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル)] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル

実施例 126 d で得られた N - [1 - (4 - ベンジロキシフェニル) - 4 - ヒドロキシブチル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル 278mg (0.72mmol) をメタノール 5mL に溶解し、5% パラジウム / 炭素 30mg を加え、水素気流下室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、目的化合物の粗生成物を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.54-1.67 (2H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.53 (3H, br s), 3.73 (2H, t, J=6.2Hz), 5.05 (2H, s), 5.20 (0.5H, br s), 5.39 (0.5H, br s), 6.94 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.31-7.44 (5H, m).

2H, m), 2.54 (3H, br s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.73 (2H, t, J=6.2Hz), 5.22 (0.5H, br s), 5.43 (0.5H, br s), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27 (2H, d, J=8.6Hz).

(f) N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -4-ヒドロキシブチル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル

実施例126eで得られたN-[4-ヒドロキシブチル-1-(4-ヒドロキシフェニル)]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステルの粗生成物及び炭酸カリウム150mg (1.1mmol)を窒素気流下N, N-ジメチルホルムアミド5mLに溶解し、ジメチルカルバミン酸クロリド0.079mL (0.86mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を220mg得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.84 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.56 (3H, br s), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.1Hz), 5.24 (0.5H, br s), 5.45 (0.5H, br s), 6.82 (2H, d, J=8.9Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.9Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz).

(g) ジメチルカルバミン酸 4-[4-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノブチル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例115fで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] -4-ヒドロキシブチル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び4-クロロフェノールを用い、実施例7f, gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0451】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.52-1.76 (2H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.63 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.81 (2H, t, J=6.1Hz), 4.00 (1H, dd, J=10.5Hz, 4.3Hz), 6.72 (2H, d, J=9.0Hz), 7.17 (2H, d, J=9.0Hz),

7.21 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 9.86 (1H, br s), 10.16 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 377 (M + H)⁺

(実施例 116)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - メチルアミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) ブチル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 194)

実施例 115 f で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 4 - ヒドロキシブチル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステルを用い、実施例 4 8 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0452】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.53-1.83 (2H, m), 2.32-2.45 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=6.0Hz), 4.00 (1H, br s), 6.85 (2H, d, J=9.1Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 8.14 (2H, d, J=9.1Hz), 9.86 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

MS(FAB) m/z: 388 (M + H)⁺

(実施例 117)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - メチルアミノ - 2 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - エチル] - フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 39)

N - メトキシ - N - メチル - 2 - (4 - ニトロフェノキシ) アセタミドを用い、実施例 9 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0453】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.34 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 4.48 (1H, dd, J=10.0Hz, 4.2Hz), 4.74 (1H, dd, J=10.0Hz, 7.9Hz), 7.13 (2H, d, J=9.2Hz), 7.23 (2H, d, J=8.5Hz), 7.67 (2H, d, J=8.5Hz), 8.13 (2H, d, J=9.2Hz), 10.33 (2H, br s).

MS(FAB) m/z: 360 (M + H)⁺

(実施例118)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-[N-アセチル-N-(4-クロロフェニル)アミノ]-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-59)

N-(4-クロロフェニル)アセタミドを用い、実施例87と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0454】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.90 (3H, s), 2.12-2.18 (1H, m), 2.43 (3H, t, $J=2.6\text{Hz}$), 2.66-2.73 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.61-3.67 (1H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 7.19-7.23 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例119)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-[N-アセチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-61)

N-(4-ニトロフェニル)アセタミドを用い、実施例87と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0455】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.94 (3H, s), 2.22-2.26 (1H, m), 2.44 (3H, t, $J=2.6\text{Hz}$), 2.68-2.86 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 415 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例120)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)ア

ミノ) プロピル] フェニル エステル 2塩酸塩 (例示化合物番号 1-53)

(4-ニトロフェニル) カルバミン酸 *t*-ブチル エステルを用い、実施例87と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0456】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.47 (3H, s), 2.74 (1H, br s), 2.88 (1H, br s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.18 (1H, br s), 4.13 (1H, br s), 6.82 (2H, br s), 7.19-7.24 (2H, m), 7.57 (2H, br s), 8.10 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 373 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例121)

ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル] フェニル エステル 1/2 フマル酸塩 (例示化合物番号 1-92)

実施例98で得られたジメチルカルバミン酸 (S)-4-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル] フェニル エステルを1/2フマル酸塩とし、イソプロパノールから再結晶を行い、目的化合物を結晶として得た。

融点: 164~166°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 2.32-2.39 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.88 (1H, dt, $J=9.5\text{Hz}, 5.0\text{Hz}$), 4.13 (1H, dt, $J=10.5\text{Hz}, 5.0\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.17 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$).

IR(KBr) (max cm^{-1} : 3423, 3108, 1717, 1591, 1511, 1389, 1341, 1257, 1216, 1175, 1110, 859, 753).

元素分析 : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 58.46; H, 5.84; N, 9.74; O, 25.96. Found : C, 58.19; H, 5.68; N, 9.69; O, 26.20.

$[\alpha]_D^{22} +119.5$ (MeOH, C=1.00)

(実施例122)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-19)

4-ニトロベンズアルデヒドを用い、実施例1と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0457】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.38 (3H, s), 2.51-2.58 (3H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.89 (1H, br s), 7.23 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.88 (1H, br s), 10.24 (1H, br s).

(実施例123)

ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[1-アミノ-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-66)

実施例98aで得られた (S)-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを用い、実施例6dと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0458】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.36-2.46 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.81-3.89 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.46 (1H, dt, $J=5.6\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$).

$[\alpha]_D^{22} +111.3 (\text{CHCl}_3, C=1.01)$

MS(FAB) m/z : 360 ($M + H$)⁺.

(実施例124)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-108)

2-クロロ-4-ニトロフェノールを用い、実施例48と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0459】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.66-2.73 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.06-3.12 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.73-3.79 (1H, m), 4.26-4.30 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=9.1Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, dd, J=9.1Hz, 2.8Hz), 8.27 (1H, d, J=2.8Hz).

MS (FAB) m/z : 408 (M+H)⁺.

(実施例125)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 92)

(a) (S) - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル

Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183に記載されている手法によって合成した (S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオニン酸 メチル エステルを用い、実施例61a、bと同様に反応を行い目的化合物を得た。

(b) ジメチルカルバミン酸 (S) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例125aで得られた (S) - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び4 - ニトロフェノールを用い、実施例7f、実施例61d、eと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.78 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=9.2Hz), 7.20 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.45 (2H, m), 8.15 (2H, d, J=9.2Hz), 9.97 (1H, br s), 10.48 (1H, br s),
MS (FAB) m/z: 374 ((M+H)⁺)

(実施例126)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 149)

実施例 125 b で得られたジメチルカルバミン酸 (S) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.65 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.77 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=9.0Hz), 7.24 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.46 (1H, m), 8.15 (2H, d, J=9.0Hz),
ms (FAB) m/z: 388 ((M+H)⁺)

(実施例 127)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 108)

実施例 81a で得られた (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールを用い、実施例 7f、実施例 61d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.67-2.72 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.73-3.77 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=9.0Hz), 7.19 (2H, d, J=9.0Hz), 7.64 (2H, d, J=9.0Hz), 8.08 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 8.27 (1H, d, J=3.0Hz).

IR(CHCl₃) 2977, 2710, 1587, 1515, 1492, 1392, 1346, 1277, 1176, 1054, 1027, 1019.

[\alpha] _D²² +135.1 (CHCl₃, C=0.72)

(実施例 128)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 108)

実施例 6 1 a で得られた (R) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t-ブチル エステル及び 2-クロロ-4-ニトロフェノールを用い、実施例 7 f、実施例 6 1 d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0460】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.67-2.72 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.73-3.77 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$).

IR(CHCl_3) 2977, 2710, 1587, 1515, 1492, 1392, 1346, 1277, 1176, 1054, 1027, 1019.

$[\alpha]_D^{22} -131.0 (\text{CHCl}_3, C=0.86)$

(実施例 129)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 165)

実施例 127 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0461】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.61 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.80-2.89 (1H, m), 2.95 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.02-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.66-3.74 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 8.27 (1

H, d, J=2.5Hz).

IR(CHCl₃) 2970, 2317, 1725, 1587, 1517, 1492, 1467, 1392, 1346, 1277, 1176, 1054, 1029, 1018.

[\alpha]_D²² +142.0(CHCl₃, C=0.96)

(実施例130)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 165)

実施例128で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0462】

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.61 (3H, d, J=5.0Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 2.95 (3H, d, J=5.0Hz), 3.01 (3H, s), 3.02-3.10 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.66-3.74 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=9.0Hz), 7.22 (2H, d, J=9.0Hz), 7.62 (2H, d, J=9.0Hz), 8.09 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 8.27 (1H, d, J=2.5Hz).

IR(CHCl₃) 2970, 2317, 1725, 1587, 1517, 1492, 1467, 1392, 1346, 1277, 1176, 1054, 1029, 1018.

[\alpha]_D²² -141.6(CHCl₃, C=1.16)

(実施例131)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 165)

実施例124で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩

酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0463】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.61(3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.81-2.89(1H, m), 2.95(3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.01(3H, s), 3.01-3.10(1H, m), 3.10(3H, s), 3.67-3.72(1H, m), 4.26-4.33(2H, m), 6.81(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.22(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.09(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 3427, 2934, 2555, 2457, 1726, 1516.

MS m/z : 422([M+H]⁺), 406, 377, 221, 204.

(実施例132)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-120)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び5-クロロピリジン-3-オールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0464】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.49(3H, brs), 2.62(1H, brs), 3.02(3H, s), 3.12(3H, s), 4.39(2H, br s), 4.83(1H, br s), 7.22(2H, br s), 7.67(2H, br s), 7.84(1H, br s), 8.41(1H, br s), 9.05(1H, br s), 10.14(1H, br s), 10.39(1H, br s).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 2941, 2738, 2473, 2023, 1732, 1549.

MS m/z : 364([M+H]⁺), 333, 273, 259, 242, 207.

(実施例133)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-メチルアミノ-3-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-1

22)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び6-メチルピリジン-3-オールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0465】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.47(3H,t,J=5.2Hz), 2.58(3H,s), 2.58-2.66(1H,m), 2.83(3H,s), 3.02(3H,s), 3.02-3.11(1H,m), 3.11(3H,s), 4.31-4.36(1H,m), 4.41-4.43(1H,m), 4.56-4.61(1H,m), 7.19(2H,d,J=8.5Hz), 7.53(1H,d,J=8.9Hz), 7.68(2H,d,J=8.5Hz), 7.80(1H,dd,J=8.9,2.0Hz), 8.57(1H,d,J=2.0Hz), 10.23(2H,br s).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3427, 2937, 2682, 1739, 1555.

MS m/z : 344([M+H]⁺), 313, 273, 242, 207.

(実施例134)

ジメチルカルバミン酸4-[1-メチルアミノ-3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシ)プロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-121)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び2-メチルピリジン-3-オールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0466】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.47(3H,s), 2.68(1H,br s), 2.80(3H,s), 3.01(3H,s), 3.01-3.09(1H,m), 3.11(3H,s), 4.21(1H,br s), 4.38(1H,br s), 4.41(1H,br s), 7.22(2H,d,J=8.0Hz), 7.68-7.69(3H,m), 7.84(1H,br s), 8.25(1H,br s), 10.19(1H,br s), 10.26(1H,br s).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3423, 2938, 2759, 2690, 1722, 1550.

MS m/z : 344([M+H]⁺), 313, 273, 242, 207.

(実施例135)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-194)
 (a) (R) - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチル エステル

Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183に記載されている手法によって合成した (R) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例61a、bと同様に反応を行い目的化合物を得た。

(b) ジメチルカルバミン酸 (R) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩

実施例135aで得られた (R) - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチル エステル及び4 - ニトロフェノールを用い、実施例7f、実施例61d、eと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.66 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.79 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.31 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=9.2Hz), 7.19 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.45 (2H, m), 8.16 (2H, d, J=9.2Hz),

ms (FAB) m/z: 374 ((M+H)⁺)

(実施例136)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2-149)

実施例135で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (R) - 3 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.66 (3H, m), 2.73 (1H, m), 2.86 (3H, m)

, 3.00 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.09 (3H, m), 3.78 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.34 (1H, m), 6.82 (2H, J=9.2Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz), 7.31 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.1), 7.46 (1H, t, J=8.1), 8.14 (2H, J=9.2),
ms (FAB) m/z: 388 ((M+H)⁺)

(実施例137)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 71)

実施例105aで得られた化合物N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - エチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び4 - ニトロフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H, t, J=7.3Hz), 2.71 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.14 (1H, m), 3.70 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.40 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=9.5Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8Hz), 8.14 (2H, d, J=9.5Hz),
ms (FAB) m/z: 388 ((M+H)⁺)

(実施例138)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルメチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 189)

実施例143で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルアミノ - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37 (1.5H, t, J=6.8Hz), 1.52 (1.5H, t, J=6.8Hz), 2.63 (3H, d, J=3.4Hz), 2.76 (2H, m), 2.93 (3H, d, J=3.4Hz), 3.02 (3H, s), 3.04 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.27 (0.5H, m), 3.39 (0.5H, m), 3.77 (0.5H, m), 3.78 (0.5H, m), 4.11 (1H, m), 4.40 (0.5H, m), 4.54 (0.5H, m), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=8.8Hz), 7.64

(1H, dd, J=7.8Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz),
 ms (FAB) m/z: 402 ((M+H)⁺)

(実施例139)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-エチルアミノ-3-(4-クロロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-69)

実施例105aで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-エチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び4-クロロフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.44 (3H, t, J=7.3Hz), 2.63 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.52 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.43 (1H, m), 6.69 (2H, m), 7.17 (4H, m), 7.63 (2H, m),
 ms (FAB) m/z: 377 ((M+H)⁺)

(実施例140)

ジメチルカルバミン酸 4-[1-エチルメチルアミノ-3-(4-クロロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-190)

実施例139で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4-[1-エチルアミノ-3-(4-クロロフェノキシ)プロピル]フェニルエステル 塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.51 (1.5H, m), 1.34 (1.5H, m), 2.58 (3H, br s), 2.93 (3H, br s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.23-2.62 (4H, m), 3.42 (0.5H, m), 3.53 (0.5H, m), 3.86 (0.5H, m), 3.95 (0.5H, m), 4.31 (0.5H, m), 4.44 (0.5H, m), 6.67 (2H, m), 7.18 (4H, m), 7.57 (1H, d, J=7.8Hz), 7.64 (1H, d, J=7.8Hz)
 ms (FAB) m/z: 391 ((M+H)⁺)

(実施例141)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルアミノ - 3 - (3,4 - ジフルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 72)

実施例 105 a で得られた化合物 N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - エチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 3,4 - ジフルオロフェノールを用い、実施例 7f, g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.45 (3H, t, J=7.3Hz), 2.62 (1H, m), 2.87 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.52 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.58 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63 (2H, d, J=8.4Hz),
ms (FAB) m/z: 379 ((M+H)⁺)

(実施例 14 2)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルメチルアミノ - 3 - (3,4 - ジフルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 191)

実施例 14 1 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルアミノ - 3 - (3,4 - ジフルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.34 (1.5H, t, J=7.3Hz), 1.52 (1.5H, t, J=7.3Hz), 2.57 (1.5H, d, J=4.9Hz), 2.91 (1.5H, d, J=4.9Hz), 3.02 (3H, d, J=2.0Hz), 3.11 (3H, d, J=2.0Hz), 3.56-2.65 (5H, m), 3.92 (1H, m), 4.26 (0.5H, m), 4.39 (0.5H, m), 6.43 (1H, m), 6.56 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.8Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8Hz),
ms (FAB) m/z: 393 ((M+H)⁺)

(実施例 14 3)

ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - エチルメチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフ

エノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-188)

実施例 106 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4-[1-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェノキシ) プロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.33 (1.5H, m), 1.51 (1.5H, m), 2.09 (1.5H, s), 2.91 (1.5H, s), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.53-2.66 (5H, m), 3.93 (1H, m), 4.27 (0.5H, m), 4.39 (0.5H, m), 6.68 (2H, dd, J=3.9Hz, 8.8Hz), 6.91 (2H, t, J=8.8Hz), 7.21 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=7.8Hz), 7.66 (1H, d, J=7.8Hz),

ms (FAB) m/z: 375 ((M+H)⁺)

(実施例 144)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-79)

実施例 7e で得られた化合物 N-[1-[(3-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル]-3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び 3-クロロフェノールを用い、実施例 48a、b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0467】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.60-3.66 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.29-4.33 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.1Hz), 6.79 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.1Hz), 7.14 (1H, tri, J=8.1Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.43-7.44 (2H, m).
ms (FAB) m/z: (FAB+): 363 ((M+H)⁺)

(実施例 145)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 2-135)

実施例 10 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロフ

エノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0468】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60-2.73 (1H, m), 2.73 (6H, br), 2.91-2.99 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.55-3.61 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.27-4.31 (1H, m), 6.67 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, dt, $J=7.9\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, tri, $J=1.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, tri, $J=7.9\text{Hz}$)
 ms(FAB) m/z: 377((M+H)⁺)

(実施例146)

ジメチルカルバミン酸 3 - [3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 109)

実施例7eで得られた化合物N - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び3 - クロロ - 4 - フルオロフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0469】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.56-3.64 (1H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.28-4.32 (1H, m), 6.65-6.68 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 6.99 (1H, tri, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17-7.20 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$).
 ms(FAB) m/z: 381((M+H)⁺)

(実施例147)

ジメチルカルバミン酸 3 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 104)

実施例7eで得られた化合物N-[1-[3-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び4-クロロ-3-フルオロフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0470】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.60-3.65 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.29-4.31 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.9\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=2.9\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 7.17-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$)
 ms(FAB) m/z: 381((M+H) $^+$)

(実施例148)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]-フェニル エステル 塩酸塩(例示化合物番号2-136)
 実施例144で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0471】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.60-2.71 (1H, m), 2.88 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.93-3.00 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, tri, $J=2.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, tri, $J=8.1\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.0$), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, tri, $J=8.1\text{Hz}$)
 ms(FAB) m/z: 377((M+H) $^+$)

(実施例149)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩(例示化合物番号2-166)

実施例146で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 3-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0472】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60-2.70 (1H, m), 2.73 (6H, br), 2.90-3.00 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.54-3.60 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.26-4.29 (1H, m), 6.59-6.63 (1H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 6.99 (1H, tri, $J=8.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 2.2Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 2.2Hz), 7.46 (1H, tri, $J=7.7$ Hz).

ms(FAB) m/z: 395 ((M+H) $^+$)

(実施例150)

ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号2-161)

実施例147で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0473】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.63-2.70 (1H, m), 2.75 (6H, br), 2.93-2.99 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 4.27-4.31 (1H, m), 6.48-6.57 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.46 (1H, tri, $J=8.1$ Hz).

ms(FAB) m/z: 395 ((M+H) $^+$)

(実施例151)

ジメチルカルバミン酸 (R)-4-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-

1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-102)

実施例 6 1 b で得られた化合物 (R) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチル エステル 及び 3, 4-ジフルオロフェノールを用い、実施例 7 f, g と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0474】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.51(3H, s), 2.45-2.64(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.01(3H, s), 3.10(3H, s), 3.50-3.60(1H, m), 3.87-3.97(1H, m), 4.27-4.36(1H, m), 6.44-6.52(1H, m), 6.61(1H, ddd, $J=11.7\text{Hz}, 6.6\text{Hz}, 2.9\text{Hz}$), 7.00(1H, q, $J=9.5\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$) 9.5-10.6(br).

MS (FAB $^+$) : 365(M+H) $^+$.

$[\alpha]_D^{22} -94.8(\text{CHCl}_3, C=0.92)$

(実施例 152)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (3, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1-159)

実施例 151 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (3, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0475】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.60(3H, brs), 2.55-2.73(1H, br), 2.89(3H, brs), 2.82-2.98(1H, br), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 3.45-3.56(1H, br), 3.90-4.00(1H, br), 4.22-4.34(1H, br), 6.40-6.49(1H, m), 6.51-6.62(1H, m), 7.01(1H, q, $J=9.5\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.56(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

MS (FAB $^+$) : 379(M+H) $^+$

$[\alpha]_D^{22} -88.9(\text{CHCl}_3, C=0.98)$

(実施例153)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-ニトロフェニルスルファニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-43)
実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び4-ニトロチオフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.43 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.13 (1H, m), 7.23 (4H, m), 7.58 (2H, d, J=8.1Hz), 8.09 (2H, d, J=8.8Hz)
ms (FAB) m/z: 390 ((M+H)⁺)

(実施例154)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-ニトロフェニルスルファニル)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-47)

実施例153で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-ニトロフェニルスルファニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.59 (3H, m), 2.67 (1H, m), 2.76 (3H, m), 2.80 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.10 (1H, m), 3.13 (3H, s), 4.25 (1H, m), 7.25 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.1Hz), 8.12 (2H, d, J=8.8Hz),
ms (FAB) m/z: 404 ((M+H)⁺)

(実施例155)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-クロロフェニルスルファニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-42)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び4-クロロチオフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.40 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.63 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.17 (1H, m), 7.22 (6H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz),
ms (FAB) m/z: 379 ((M+H)⁺)

(実施例156)

ジメチルカルバミン酸4-[3-(4-クロロフェニルスルファニル)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-46)

実施例155で得られた化合物ジメチルカルバミン酸4-[3-(4-クロロフェニルスルファニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.54 (3H, d, J=4.8Hz), 2.60-2.50 (3H, m), 2.73 (3H, d, J=4.8Hz), 2.90 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.21 (1H, m), 7.24 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz),
ms (FAB) m/z: 393 ((M+H)⁺)

(実施例157)

ジメチルカルバミン酸4-[3-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-41)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び4-フルオロチオフェノールを用い、実施例7f、gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.40 (3H, s), 2.43 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.19 (1H, m), 6.98 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.30 (2H, dd, J = 8.8Hz, 5.9Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8Hz),
 ms (FAB) m/z: 363 ((M+H)⁺)

(実施例 158)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号 1-45)

実施例 157 で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩を用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.63-2.42 (3H, m), 2.54 (3H, br s), 2.73 (3H, br s), 2.86 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.21 (1H, m), 7.01 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.7Hz), 7.32 (2H, dd, J = 8.8Hz, 5.1Hz), 7.50 (2H, d, J = 7.7Hz),
 ms (FAB) m/z: 377 ((M+H)⁺)

(実施例 159)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(ピリジン-2-イルオキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号 1-180)

実施例 16b で得られた化合物 N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及びピリジン-2-オールを用い、実施例 48a、b、3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.60 (3H, d, J = 4.4Hz), 2.95 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.05 (3H, d, J = 4.4Hz), 3.10 (3H, s), 4.17 (1H, br s), 4.63 (1

H, br s), 4.99 (1H, br s), 7.13 (1H, br d), 7.19 (2H, d, J=7.7Hz), 7.37 (1H, br t), 7.82 (2H, d, J=7.7Hz), 8.21 (1H, br t), 8.31 (1H, d, J=5.4Hz),
 ms (FAB) m/z: 344 ((M+H)⁺)

(実施例160)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-124)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル及び6-クロロピリジン-2-オールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.49 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.41 (1H, br s), 4.47 (1H, br s), 4.61 (1H, br s), 7.05 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=6.9Hz), 7.54 (2H, br d), 7.86 (1H, br s), 8.14 (1H, br s),

ms (FAB) m/z: 364 ((M+H)⁺)

(実施例161)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-181)

実施例160で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.60 (3H, d, J=3.2Hz), 2.70 (1H, m), 2.84 (3H, d, J=3.2Hz), 2.97 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.94 (1H,

m), 4.32 (2H, br s), 6.65 (1H, br d, J=8.6Hz), 7.22 (2H, d, J=7.9Hz), 7.55 (3H, m), 8.02 (1H, br s),
ms (FAB) m/z: 378 ((M+H)⁺)

(実施例162)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (3, 4 -ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-102)

実施例81bで得られた化合物 (S) - [1 - [(4 -ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 t - ブチル エステル及び3, 4 -ジフルオロフェノールを用い、実施例7f, gと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0476】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.51(3H, s), 2.48-2.62(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.01(3H, s), 3.10(3H, s), 3.50-3.61(1H, m), 3.88-3.97(1H, m), 4.27-4.37(1H, m), 6.45-6.55(1H, m), 6.61(1H, ddd, J=11.9Hz, 6.5Hz, 3.0Hz), 7.00(1H, q, J=9.4Hz), 7.19(2H, d, J=8.5Hz), 7.59(2H, d, J=8.5Hz) 9.4-10.7(br).

MS (FAB⁺): 365 (M+H)⁺.

[\alpha] _D²² +94.6 (CHCl₃, C=1.05)

(実施例163)

ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (3, 4 -ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-159)

実施例162で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (3, 4 -ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0477】

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.61(3H,brs), 2.60-2.74(1H,br), 2.90(3H,brs), 2.84-3.00(1H,br), 3.02(3H,s), 3.11(3H,s), 3.42-3.58(1H,br), 3.88-4.00(1H,br), 4.20-4.34(1H,br), 6.40-6.48(1H,m), 6.52-6.62(1H,m), 7.01(1H,q,J=9.5Hz), 7.23(2H,d,J=6.4Hz), 7.56(2H,d,J=6.4Hz).

MS (FAB+) : 379(M+H)⁺

〔α〕_D²² +86.5(CHCl₃,C=1.06)

(実施例164)

ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 1/2 フマル酸塩 (例示化合物番号1-78)

実施例82で得られたジメチルカルバミン酸 (S)-4-[3-(4-クロロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例121と同様にして目的化合物を結晶として得た。

【0478】

融点: 173-174°C

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm : 2.16-2.29(1H,m), 2.39(3H,s), 2.46-2.59(1H,m), 2.99(3H,s), 3.08(3H,s), 3.61-3.71(1H,m), 3.84-3.94(1H,m), 4.03-4.12(1H,m), 6.71(2H,d,J=8.8Hz), 6.78(1H,s), 7.13(2H,d,J=8.8Hz), 7.16(2H,d,J=8.8Hz), 7.39(2H,d,J=8.8Hz).

MS (FAB+): 363(M+H)⁺

〔α〕_D²² +78.4(CHCl₃,C=1.03)

(実施例165)

4-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-メチルアミノプロピルオキシ]安息香酸 (例示化合物番号1-99)

(a) 4-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-メチルアミノプロピルオキシ]安息香酸 ベンジルエステル

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ

）フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び4 - ヒドロキシ安息香酸 ベンジルエステルを用い、実施例4 8 a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.00-2.07 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.29 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.76 (1H, t, J =7.5Hz), 3.84-3.89 (1H, m), 4.00 (1H, dt, J =5.5Hz, 10.0Hz), 5.33 (2H, s), 6.85 (2H, d, J =9.0Hz), 7.07 (2H, d, J =8.5Hz), 7.27 (2H, d, J =8.5Hz), 7.32-7.34 (3H, m), 7.44 (2H, d, J =8.0Hz), 8.00 (2H, d, J =9.0Hz).

(b) 4 - [3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル - 3 - メチルアミノプロピルオキシ] 安息香酸

実施例1 6 5 aで得られた化合物4 - [3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニルプロピルオキシ] 安息香酸 ベンジルエステルを用い、実施例1 cと同様に反応を行い、エーテル洗浄によって目的化合物をアモルファスとして得た。

【0479】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.18-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.52-2.62 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.90-3.98 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 6.77 (2H, d, J =8.8Hz), 7.17 (2H, d, J =8.8Hz), 7.47 (2H, d, J =8.8Hz), 7.74 (2H, d, J =8.8Hz).

IR(CHCl_3) 2952, 2470, 1716, 1605, 1511, 1389, 1250, 1169, 1036, 1018, 851.

（実施例1 6 6）

4 - [3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル - 3 - ジメチルアミノプロピルオキシ] 安息香酸（例示化合物番号1 - 1 5 6）

実施例1 6 5 aで得られた化合物4 - [3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニルプロピルオキシ] 安息香酸 ベンジルエステルを用い、実施例6 b、3、1 6 5 bと同様に反応を行い目的化合

物をアモルファスとして得た。

【0480】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.23-2.36 (1H, m), 2.41 (6H, s), 2.65-2.74 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.88-3.94 (1H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J=9.4\text{Hz}, 5.0\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

$\text{IR}(\text{CHCl}_3)$ 2962, 1719, 1605, 1510, 1470, 1391, 1251, 1168, 1037, 1017, 851.

(実施例167)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニル エステル塩酸塩(例示化合物番号1-126)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び6-ニトロピリジン-2-オールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.50 (3H, s), 2.68 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 4.14 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.47 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 2.9\text{Hz}$), 8.96 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 9.95 (1H, br s), 10.30 (1H, br s),
 ms (FAB) m/z : 375 $((\text{M}+\text{H})^+)$

(実施例168)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニル エステル塩酸塩(例示化合物番号1-183)

実施例167で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-ニトロ

ピリジン-2-イルオキシ) - 1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.63 (3H, d, J=4.7Hz), 2.75 (1H, m), 2.82 (3H, d, J=4.7Hz), 3.01 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.13 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.45 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=9.0Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 8.32 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.8Hz), 8.96 (1H, d, J=2.8Hz),
ms (FAB) m/z: 389 ((M+H)⁺)

(実施例169)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチルピリジン-2 - イルオキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-125)

実施例16bで得られた化合物N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び6 - トリフルオロメチルピリジン-2 - オールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.50 (3H, m), 2.64 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.06 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.40 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.83 (1H, s), 9.97 (1H, br s), 10.26 (1H, br s),

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 2770, 2700, 1730, 1610, 1390, 1330, 1290, 1220, 1180, 1160, 1130

(実施例170)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチルピリジン-2 - イルオキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化

合物番号1-182)

実施例169で得られた化合物ジメチルカルバミン酸 4-[3-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩を用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.88-2.63 (7H, m), 3.00 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.02 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.73 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (1H, m), 8.33 (1H, s),

IR (KBr) cm⁻¹: 2930, 2630, 2580, 2510, 2460, 1730, 1610, 1390, 1330, 1290, 1220, 1180, 1160, 1130

(実施例171)

3-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-メチルアミノプロピルオキシ]-チオフェンカルボン酸メチルエステル(例示化合物番号1-130)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び3-ヒドロキシチオフェンカルボン酸メチルエステルを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.55 (1H, m), 2.64 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.04 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.53 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=4.9Hz), 7.18 (2H, d, J=7.8Hz), 7.48 (3H, m), 9.84 (1H, br s), 10.65 (1H, br s),

ms (FAB) m/z: 393 ((M+H)⁺)

(実施例172)

3-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-ジメチルアミノプロピルオキシ]-チオフェンカルボン酸メチルエステル(例示化合物番号1-

187)

実施例171で得られた化合物3-[3-(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル-3-メチルアミノプロピルオキシ]-チオフェンカルボン酸メチルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.58 (3H, d, J=4.9Hz), 2.68 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.00 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.56 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.24 (1H, m), 4.55 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=5.4Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=5.4Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8Hz),
 IR (film) cm⁻¹: 3420, 3100, 3020, 2950, 2660, 2580, 2510, 2460, 1720, 1540, 1440, 1390, 1220, 1070

(実施例173)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(2-ニトロピリジン-4-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル塩酸塩 (例示化合物番号1-128)

実施例16bで得られた化合物N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチル エステル及び2-ニトロピリジン-4-オールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2.39 (1H, m), 2.50 (3H, d, J=2.0Hz), 2.64 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.94 (1H, m), 4.32 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=5.9Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, m), 9.01 (1H, s),
 ms (FAB) m/z: 375 ((M+H)⁺)

(実施例174)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-メチルチオフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号1-199)

実施例16 bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び4-メチルチオフェノールを用い、実施例48 a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0481】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.41 (3H, s), 2.45-2.64 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.90-3.09 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.51-3.62 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.28-4.42 (1H, m), 6.72 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$) 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.7-10.2 (1H, br), 10.2-10.5 (1H, br).

MS (FAB): 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例175)

ジメチルカルバミン酸4-[3-(4-メチルチオフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-200)

実施例174で得られたジメチルカルバミン酸4-[3-(4-メチルチオフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステルを用い、実施例3と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0482】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.42 (3H, s), 2.54-2.74 (1H, m), 2.59 (3H, brs), 2.85-2.99 (1H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 2.91 (3H, brs), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.46-3.56 (1H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.23-4.33 (1H, m), 6.69 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.16-7.25 (4H, m) 7.58 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 12.8 (1H, brs).

MS (FAB): 389($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例176)

ジメチルカルバミン酸(S)-4-[3-(4-メチルチオフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-199)

実施例81aで得られた(S)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル及び4-メチルチオフェノールを用い、実施例48a、実施例61d、eと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0483】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.41 (3H, s), 2.45-2.63 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.89-3.07 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.50-3.62 (1H, m), 3.86-4.00 (1H, m), 4.35 (1H, brs), 6.72 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.75-10.05 (1H, br), 10.10-10.45 (1H, br).

MS (FAB): $375(\text{M}+\text{H})^+$.

(実施例177)

ジメチルカルバミン酸(R)-4-[3-(4-メチルチオフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル塩酸塩(例示化合物番号1-199)

実施例61bで得られた(R)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル及び4-メチルチオフェノールを用い、実施例61c~eと同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0484】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.41 (3H, s), 2.45-2.63 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.89-3.07 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.50-3.62 (1H, m), 3.86-4.00 (1H, m), 4.35 (1H, brs), 6.72 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.75-10.05 (1H, br), 10.10-10.45 (1H, br).

MS (FAB): $375(\text{M}+\text{H})^+$.

(実施例178)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(ペンタフルオロフェノキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-203)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及びペンタフルオロフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0485】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.52(3H,s), 2.40-2.63(1H,m), 2.90-3.15(1H,m), 3.02(3H,s), 3.11(3H,s), 3.69-3.85(1H,m), 4.20-4.31(1H,m), 4.38(1H,brs), 7.23(2H,d,J=8.4Hz), 7.66(2H,d,J=8.4Hz), 9.95(1H,brs), 10.34(1H,brs).

MS(FAB): $419(\text{M}+\text{H})^+$.

(実施例179)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(ナフタレン-1-イルオキシ)-1-メチルアミノプロピル]フェニルエステル 塩酸塩(例示化合物番号1-205)

実施例16bで得られたN-[1-[4-ジメチルカルバモイルオキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステル及び1-ナフチルフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0486】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.56(3H,s), 2.65-2.79(1H,m), 2.99(3H,s), 3.06(3H,s), 3.12-3.25(1H,m), 3.70-3.82(1H,m), 4.06-4.14(1H,m), 4.41-4.53(1H,br), 6.56(1H,d,J=7.5Hz), 7.15(2H,d,J=8.5Hz), 7.22-7.29(1H,m), 7.37(1H,d,J=8.3Hz), 7.44-7.51(2H,m), 7.62(2H,d,J=8.5Hz), 7.73-7.80(1H,m), 8.16-8.24(1H,m), 10.03(1H,brs), 10.41(1H,brs).

MS(FAB): $379(\text{M}+\text{H})^+$.

(実施例180)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (キノリン-6-イルオキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 206)

実施例 16 b で得られた N - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチル エステル及び 6 - ヒドロキシキノリンを用い、実施例 48 a, b と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0487】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.54 (3H, s), 2.57-2.73 (1H, m), 2.90-3.14 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.67-3.78 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.26-7.34 (2H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.73 (1H, dd, $J=4.4\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$).

MS (FAB) : 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 181)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (ペンタフルオロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 1 - 204)

実施例 178 で得られたジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (ペンタフルオロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステルを用い、実施例 3 と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0488】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.59 (3H, s), 2.60-2.76 (1H, m), 2.88-3.05 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.62-3.73 (1H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (FAB) : 433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例 182)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - ジメチルアミノプロピル] - 2 - メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 1

2)

(a) N-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) -2-メチルフェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 2-メチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例7a~eと同様に反応を行い、目的化合物を得た。

【0489】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.51 (9H, s), 1.90-2.04 (1H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 3.75 (1H, brs), 5.53-5.60 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.11-7.13 (2H, m).

(b) ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-ニトロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル] -2-メチルフェニル エステル 塩酸塩
実施例182aで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) -2-メチルフェニル] -3-ヒドロキシプロピル] -N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルおよび4-ニトロフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0490】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.21 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62-2.67 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.98-3.09 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.75-3.78 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.26 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 8.15 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$) .

MS (FAB) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例183)

ジメチルカルバミン酸 (S)-4-[3-(4-ニトロフェノキシ)-1-ジメチルアミノプロピル] -2-メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-12)

(a) (S)-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) -3-メチルフェ

ニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 *t* - ブチル エステル
出発原料として 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンズアルデヒドを用い、Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183に記載されている手法によって合成した (S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例 6 1 a、b と同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0491】

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.71-1.82 (2H, m), 2.16 (1H, br), 2.20 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.67 (2H, br), 4.84 (1H, br), 5.00 (1H, br), 7.03 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.10-7.13 (2H, m).

$[\alpha]_D^{22}$ -46 (c 0.90, CHCl₃).

(b) ジメチルカルバミン酸 (S) - 4 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] - 2 - メチルフェニル エステル 塩酸塩
実施例 1 8 3 a で得られた (S) - [1 - [(4 - ジメチルカルバモイルオキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 *t* - ブチル エステル及び 4 - ニトロフェノールを用い、実施例 4 8 a、実施例 6 1 d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0492】

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.49 (3H, s), 2.54-2.60 (1H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.77-3.80 (1H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.86 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.43 (1H, s), 8.15 (2H, d, J=9.2 Hz).

MS(FAB) m/z: 388 (M + H)⁺.

$[\alpha]_D^{22}$ +189 (c 0.95, CHCl₃).

(実施例 1 8 4)

ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (4 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] - 2 - メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 1 2)

(a) (R) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) - 3-メチルフェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチル エステル
出発原料として4-ヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒドを用い、Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 183に記載されている手法によって合成した (R) - 3-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) プロピオン酸 メチル エステルを用い、実施例 6 1 a、b と同様に反応を行い目的化合物を得た。

【0493】

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.76-1.83 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.69 (2H, brs), 4.83-4.93 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.2Hz), 7.11-7.13 (2H, m).
[α]_D +52.9 (c 0.90, CHCl₃)

(b) ジメチルカルバミン酸 (R) - 4 - [3 - (4-ニトロフェノキシ) - 1-メチルアミノプロピル] - 2-メチルフェニル エステル 塩酸塩
実施例 184 a で得られた (R) - [1 - [(4-ジメチルカルバモイルオキシ) - 2-メチルフェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチル エステル及び4-ニトロフェノールを用い、実施例 4 8 a、実施例 6 1 d、e と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0494】

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.21 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.61-2.67 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.01-3.12 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.73-3.78 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.26 (1H, brs), 6.86 (2H, d, J=9.1Hz), 7.13 (1H, d, J=8.2Hz), 7.39 (1H, d, J=8.2Hz), 7.47 (1H, s), 8.15 (2H, d, J=9.1Hz), 9.94 (1H, brs), 10.36 (1H, brs).

[α]_D -123.4 (c 0.95, CHCl₃).
MS (FAB) m/z : 388(M+H)⁺.

(実施例 185)

ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (4-クロロフェノキシ) - 1-ジメチルア

ミノプロピル] - 2-メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-13)

実施例182aで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) - 2-メチルフェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] - N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステルおよび4-クロロフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0495】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.21 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.50-2.59 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.59 (1H, td, $J=9.6, 4.1\text{Hz}$), 3.90-3.95 (1H, m), 4.25-4.28 (1H, m), 6.72 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$), 7.46 (1H, s).
MS (FAB) m/z : 377($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例186)

ジメチルカルバミン酸 4-[3-(4-メチルチオフェノキシ) - 1-ジメチルアミノプロピル] - 2-メチルフェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-16)

実施例182aで得られたN-[1-[(4-ジメチルカルバモイルオキシ) - 2-メチルフェニル] - 3-ヒドロキシプロピル] - N-メチルカルバミン酸t-ブチルエステルおよび4-メチルチオフェノールを用い、実施例48a、bと同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0496】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.21 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.50-2.59 (1H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.59 (1H, td, $J=9.6, 4.0\text{Hz}$), 3.91-3.96 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J=10.3, 3.9\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 389($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(実施例187)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-52)

(a) N - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - マロン酸エチルエステル 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチルアミン (1. 0 g, 6. 6 mmol) を、メチレンクロリド (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1. 1 g, 8. 0 mmol) とエチルマロニルクロリド (0. 92 ml, 7. 2 mmol) を0°Cで加え、窒素雰囲気下、0°Cで30分間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (30 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (30 ml × 1)、飽和食塩水 (30 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、50 : 50 ~ 33 : 67) で精製し、目的化合物を無色油状物質 (1. 1 g, 63%) として得た。

【0497】

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 2.81 (2H, t, J=7.0Hz), 3.27 (2H, s), 3.55 (2H, q, J=7.0Hz), 3.80 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.5Hz), 6.78-6.80 (3H, m), 7.08 (1H, br s), 7.22 (1H, t, J=8.0Hz)

(b) (6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - イリデン) - 酢酸エチルエステル

実施例187aで製造したN - [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - マロン酸エチルエステル (20. 8 g, 78. 4 mmol) をオキシ塩化りん (60 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、80°Cで4時間攪拌した。反応液を氷水中 (300 ml) へ注ぎ、炭酸カリウムで中和し、有機物を酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、1 : 1) で精製し、標記目的化合物を主生成物として含む黄色油状物質 (7. 56 g) を得た。

【0498】

^1H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.43 (2H, dt, J=3.0, 7.0 Hz), 3.84 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.08 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.04 (1H, br s).

(c) (6-メトキシ-1, 2, 3, 4, -テトラヒドロイソキノリン-1-イル) - 酢酸エチルエステル

実施例187bで製造した(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-イリデン) - 酢酸エチルエステル(7.56g)を酢酸(50ml)に溶解し、酸化白金(400mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去した。残さを1N水酸化ナトリウム水溶液と炭酸カリウムで中和し、有機物を酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水(300ml×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=1:0-5:1)で精製し、標記目的化合物を黄色油状物質(4.88g)として得た。

【0499】

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.67-2.76 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.01 (1H, ddd, J=5.2, 7.6, 12.4 Hz), 3.19 (1H, dt, J=5.2, 12.4 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.41 (1H, dd, J=3.2, 9.6 Hz), 6.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz).

(d) 1-エトキシカルボニルメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例187cで製造した(6-メトキシ-1, 2, 3, 4, -テトラヒドロイソキノリン-1-イル) - 酢酸エチルエステル(4.88g, 19.6mmol)をメチレンクロリド(30ml)に溶解し、1Mボロントリブロミドメチレ

ンクロリド溶液 (30ml) を-78°Cで加え、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液に水 (10ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機物をメチレンクロリド (40ml×2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物 (2.10g) を得た。得られた粗生成物 (2.10g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、二炭酸ジ-t-ブチル (2.84g, 13.0mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、90:10~50:50) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1.72g, 26%) として得た。

【0500】

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm: 1.25 (3H, t, J=8.0 Hz), 1.48 (9H, s), 2.59-2.90 (4H, m), 3.23-3.30 (0.5H, m), 3.32-3.42 (0.5H, m), 3.84-3.92 (0.5H, m), 4.02-4.10 (0.5H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 5.26 (1H, br s), 5.46 (0.5H, t, J=7.0 Hz), 5.56 (0.5H, t, J=7.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.62-6.68 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=8.0 Hz).

(e) 6-ジメチルカルバモイルオキシ1-エトキシカルボニルメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例187dで製造した1-エトキシカルボニルメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-t-ブチルエステル (1.70g, 5.07mmol) をジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.03g, 7.50mmol) とN, N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.69ml, 7.5mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。反応液に水 (20ml) を加え、有機物を酢酸エチル (20ml×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30ml×1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1.97g, 95%) として得た。

【0501】

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 2.62-2.98 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.18-3.26 (0.5H, m), 3.32-3.40 (0.5H, m), 3.90-3.92 (0.5H, m), 4.10-4.18 (2.5H, m), 5.53 (0.5H, t, J=7.0 Hz), 5.64 (0.5H, t, J=7.0 Hz), 6.89 (1H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m).

(f) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル

実施例1.87eで製造した6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - エトキシカルボニルメチル - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル (1. 97g, 4. 84 mmol) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (270mg, 7. 2mmol) を - 78°C 加え、窒素雰囲気下、- 78°C で 20 分間、0°C で 20 分間攪拌した。反応液に 0°C で水 (0. 3ml) 、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 3ml) と水 (0. 9ml) を順番に加えた。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 - 0 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1. 38g, 78%) として得た。

【0502】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.74 (1H, t, J=12.4 Hz), 2.00-2.10 (1H, m), 2.71 (1H, dt, J=4.4, 16.0 Hz), 2.86-2.94 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.54 (1H, t, J=11.0 Hz), 3.65 (1H, br), 4.02 (1H, dt, J=4.4, 12.4 Hz), 4.12 (0.8H, br), 4.23 (0.2H, br), 5.30 (1H, d, J=12.0 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz).

(g) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル 塩酸

塩

実施例187fで得られた6-ジメチルカルバモイルオキシ1-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-t-ブチルエステルおよび4-ニトロフェノールを用いて、実施例48a、b、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0503】

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 2.19-2.27 (1H, m), 2.89 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.02 (3H, s), 3.04-3.20 (3H, m), 3.10 (3H, s), 3.32-3.40 (1H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.50 (1H, t, J=6.4 Hz), 4.60-4.65 (1H, m), 7.02-7.10 (5H, m), 8.23 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS(FAB) m/z: 400 (M+H)⁺.

(実施例188)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルエステル 塩酸塩(例示化合物番号4-60)

実施例187fで得られた6-ジメチルカルバモイルオキシ1-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-t-ブチルエステルおよび4-クロロ-3-メチルフェノールを用いて、実施例48a、b、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.24 (1H, d, J=8.8), 7.10 (1H, m), 7.03 (2H, m), 6.83 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=7.6), 4.53 (1H, br s), 4.35 (1H, br s), 3.98 (1H, br s), 3.75 (1H, br s), 3.35 (1H, br s), 3.15 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.16 (1H, br s), 1.72 (2H, br s)

MS(FAB) m/z: 403 (M+H)⁺.

(実施例189)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(2-クロロ-4-ニトロフェノ

キシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 58)

実施例 187f で得られた 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル および 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノール を用いて、実施例 4 8a 、 b 、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.32-2.44 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.92-3.02 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.08-3.22 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 4.26-4.34 (1H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 8.32 (1H, d, J=2.4 Hz)

MS (FAB) m/z: 433 (M+H)⁺.

(実施例 190)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - (R) - [2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 60)

(a) 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2 - t - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - トリフォルオロ酢酸アミド
J. Org. Chem., 1992, 57, 4732 に従って合成した 6 - メトキシ - 1 - (R) - (2 - t - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン (1.30g. 4.05mmol) とピリジン (0.65ml. 8.10mmol) を塩化メチレン 20ml に溶かし、氷浴中にて攪拌した。これにトリフォルオロ酢酸 無水物 (0.69ml. 4.86mmol) を徐々に滴下した。室温にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて化合物 1 の消失を確認後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。酢酸エチルにて抽出、希塩酸及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、2 : 1) にて精製し、淡黄色油状物質として目的化合物を得

た(1.50g 収率88%)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.08 (1H, m), 6.79 (1H, m), 6.68 (0.25H, d, J=2.5), 6.64 (0.75H, d, J=2.5), 5.62 (0.75H, dd, J=9.0, 5.5), 5.19 (0.25H, m), 4.41 (0.25H, ddd, J=13.5, 6.5, 4.5), 4.01 (0.75H, br d), 3.79 (3H, s), 3.59 (3H, m), 3.01 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.04 (0.75H, m), 1.92 (0.25H, m), 0.93 (2.25H, s), 0.90 (6.75H, s), 0.03 (0.25H, s), 0.06 (2.63H, s), 0.05 (2.63H, s)

[α]_D²⁵ -45.4° (c 1.06 CH₂Cl₂)

(b) 6-メトキシ-1-(R)-(2-ヒドロキシエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-トリフルオロ酢酸アミド

実施例190aで得られた6-メトキシ-1-(R)-(2-t-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-トリフルオロ酢酸アミド(1.14g. 2.73mmol)をアセトニトリル10mlに溶かし、水浴中にて攪拌した。これに4.8%フッ化水素水溶液(0.5ml. 13.67mmol)を徐々に滴下した。室温にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1)にて精製し、無色油状物質として目的化合物を得た(0.65g 収率79%)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.11 (1H, d, J=8.5), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.65 (1H, d, J=2.5), 5.60 (1H, dd, J=10.8, 3.0), 4.09 (1H, br d), 3.79 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.93 (1H, m)

[α]_D²⁵ -30.0° (c 0.98 CH₂Cl₂)

(c) 6-メトキシ-1-(R)-(2-ブロモエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-トリフルオロ酢酸アミド

実施例190bで得られた6-メトキシ-1-(R)-(2-ヒドロキシエチル)

-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-トリフルオロ酢酸アミド (330mg. 1.09mmol) と四臭化炭素 (542mg. 1.63mmol) を塩化メチレン 5ml に溶かし、水浴中にて攪拌した。これにトリフェニルホスフィン (343mg. 1.31mmol) を徐々に加えた。室温にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20) にて精製し、無色油状物質として目的化合物を得た (390mg 収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.10 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.70 (0.15H, d, $J=2.5$), 6.66 (0.85H, d, $J=2.5$), 5.63 (0.85H, dd, $J=9.3, 5.0$), 5.10 (0.15H, t, $J=7.5$), 4.41 (0.85H, ddd, $J=13.5, 6.5, 4.5$), 4.03 (0.85H, br d), 3.79 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.36 (1H, m)

$[\alpha]_D^{25} -45.1^\circ$ (c 1.05 CH_2Cl_2)

(d) 6-ヒドロキシ-1-(R)-(2-ブロモエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-トリフルオロ酢酸アミド

実施例 190c で得られた 6-メトキシ-1-(R)-(2-ブロモエチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-トリフルオロ酢酸アミド (390mg. 1.07mmol) を塩化メチレン 5ml に溶かし、-78°C にて攪拌した。これに三臭化ホウ素の 1M 塩化メチレン溶液 (2.14ml. 2.14mmol) を徐々に加えた。-78°C にて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温にした。酢酸エチルにて抽出、希塩酸及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、無色油状物質として目的化合物を得た (280mg 収率 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.04 (1H, m), 6.72 (1H, m), 6.65 (0.15H, d, $J=2.0$), 6.62 (0.85H, d, $J=2.0$), 5.61 (0.85H, dd, $J=9.3, 5.0$), 5.10 (0.15H, t, $J=7.5$), 4.37 (0.15H, m), 4.02 (0.85H, br d), 3.63 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.33 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.35 (

1H, m)

[α]_D²⁵ -60.1° (c 0.94 CH₂Cl₂)

(e) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3
, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド

実施例190dで得られた6 - ヒドロキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド (270mg. 0.77mmol) と炭酸カリウム (268mg. 1.94mmol) をDMF 3mlに溶かし、氷浴中にて攪拌した。これにジメチルカルバミン酸クロライド (0.2ml. 1.55mmol) を徐々に加えた。40°Cにて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、反応混合物に水を加え室温にした。酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20) にて精製し、無色油状物質として目的化合物を得た (170mg 収率 52%)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.16 (m, 1H), 6.99 (1H, d, J=8.5), 6.97 (0.15H, s), 6.93 (0.85H, s), 5.70 (0.85H, m), 5.16 (0.15H, m), 4.44 (0.15H, m), 4.04 (0.85H, br d), 3.62 (1H, m), 3.41 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.37 (2H, m)

[α]_D²⁵ -49.0° (c 0.86 CH₂Cl₂)

(f) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ - 1 - (R) - (2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド

炭酸カリウム (115mg. 0.83mmol) とヨウ化カリウム (触媒量) と4 - クロロ - m - クレゾール (65mg. 0.46mmol) をDMF 2mlに溶かし、氷浴中にて攪拌した。これに実施例190eで得られた6 - ジメチルカルバモイルオキシ - 1 - (R) - (2 - ブロモエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - トリフルオロ酢酸アミド (160mg. 0.38mmol) のDMF溶液 (2ml) を徐々に加えた。100°Cにて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後室温に戻し、反応混合物に水を

加え攪拌した。酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=80:20）にて精製し、淡黄色油状物質として目的化合物を得た(154mg 収率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.23 (0.2H, d, $J=13.5$), 7.20 (0.8H, d, $J=9.0$), 7.15 (0.8H, d, $J=8.5$), 7.05 (0.2H, d, $J=8.0$), 6.96 (2H, m), 6.74 (1H, m), 6.64 (1H, m), 5.78 (0.8H, dd, $J=9.5, 5.0$), 5.29 (0.2H, t, $J=7.0$), 4.49 (0.2H, m), 4.02 (3H, m), 3.43 (0.2H, m), 3.09 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.88 (1H, td, $J=16.0, 3.5$), 2.33 (3H, s), 2.30 (2H, m)
 $[\alpha]_D^{25} -63.3^\circ$ (c 0.25 CH_2Cl_2)

(g) ジメチルカルバミン酸 1-(R)-[2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルエステル

実施例190fで得られた6-ジメチルカルバモイルオキシ-1-(R)-(2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)エチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-トリフルオロ酢酸アミド(154mg. 0.54mmol)をメタノール1mlに溶かし、水浴中にて攪拌した。これに1M炭酸カリウム水溶液(1ml)を徐々に滴下した。40°Cにて攪拌し、薄層クロマトグラフィーにて化合物7の消失を確認後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温にした。酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=2:1)にて精製し、淡黄色油状物質として目的化合物を得た(90mg 収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.21 (1H, d, $J=8.8$), 7.12 (1H, d, $J=8.8$), 6.90 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$), 6.86 (1H, d, $J=2.4$), 6.80 (1H, d, $J=2.8$), 6.69 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$), 4.18 (2H, m), 4.06 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.00 (1H, m), 2.77 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.28 (1H, m), 2.14 (1H, m)

$[\alpha]_D^{25} +4.3^\circ$ (c 0.65 CH_2Cl_2)

(h) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - (R) - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステル 塩酸塩

実施例 190 g で得られたジメチルカルバミン酸 1 - (R) - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルエステルを用いて、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.24 (1H, d, $J=8.8$), 7.10 (1H, m), 7.03 (2H, m), 6.83 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=7.6$), 4.53 (1H, br s), 4.35 (1H, br s), 3.98 (1H, br s), 3.75 (1H, br s), 3.35 (1H, br s), 3.15 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.16 (1H, br s), 1.72 (2H, br s)

$[\alpha]_D^{25} -54.9^\circ$ (c 0.67 CH_2Cl_2)

(実施例 191)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 5 - 73)

(a) 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステル 2 - (4 - メトキシフェニル) - エチルアミンを出発原料として、実施例 187a ~ f と同様に反応を行って目的化合物を油状物質として得た。

【0504】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.77 (1H, t, $J=13.5$ Hz), 2.02-2.11 (1H, m), 2.71 (1H, dt, $J=4.0, 15.5$ Hz), 2.85-2.92 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.09-3.16 (1H, m), 3.54 (1H, t, $J=12.0$ Hz), 3.64 (1H, br s), 4.03 (1H, dt, $J=4.0, 12.5$ Hz), 4.07 (0.8H, br s), 4.25 (0.

2H, br s), 5.29 (1H, d, J=10.0 Hz), 6.92 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0 Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルエステル 塩酸塩

実施例 187 f で得られた 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 - t - ブチルエステルおよび 4 - クロロフェノールを用いて、実施例 48 a, b、実施例 3 と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0505】

1H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 2.14-2.22 (1H, m), 2.89 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.02-3.13 (2H, m), 3.21 (1H, br d, J=15.5 Hz), 3.31-3.38 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.37-4.42 (1H, m), 4.50 (1H, t, J=6.5 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.5 Hz).

MS(FAB) m/z: 388 (M+H)⁺.

(実施例 192)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号 4 - 132)

(a) ジメチルカルバミン酸 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - フェニルエステル

ヘキサンでミネラル油を洗浄した水素化ナトリウム (5.74 g, 239 mmol) を、ジメチルホルムアミド (100 ml) に懸濁させ、2, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (15.0 g, 109 mmol) を0°Cで加え、窒素雰囲気下、0°Cで30分間攪拌した。続いて、N, N - ジメチルカルバモイルクロリ

ド (10. 1 ml, 110 mmol) を0°Cで加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (300 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 1) で洗浄した。水層を濃塩酸でpH 1にし、有機物を酢酸エチル (200 ml × 3) で洗浄した。有機層を水 (300 ml × 3)、飽和食塩水 (200 ml × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、5:1~1:2) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (6. 78 g, 30%) として得た。

【0506】

Mp 58-60°C.

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.84 (1H, s), 11.21 (1H, s).

(b) トリフルオロメタンスルホン酸 5 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ホルミル - フェニルエステル

実施例192aで製造したジメチルカルバミン酸 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - フェニルエステル (2. 60 g, 12. 4 mmol) をメチレンクロリド (30 ml) に溶解し、ピリジン (1. 61 ml, 20. 0 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2. 35 ml, 14. 0 mmol) を0°Cで加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (20 ml × 2) で抽出した。有機層を1N塩酸 (20 ml × 1)、飽和食塩水 (20 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物 (4. 14 g) を得た。これはこれ以上精製することなく次の反応に付した。

【0507】

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm: 3.04 (3H, s), 3.12 (3H, s), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.21 (1H, s).

(c) ジメチルカルバミン酸 4 - ホルミル - 3 - ビニル - フェニルエステル

実施例192bで製造したトリフルオロメタンスルホン酸 5 - ジメチルカルバモイルオキシ2 - ホルミル - フェニルエステル (4. 13 g, 12. 1 mmol) を1, 4 - ジオキサン (15 ml) に溶解し、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (693 mg, 0. 600 mmol) 、2, 6 - ジ - t - ブチルフェノール (5 mg)、塩化リチウム (1. 54 g, 36. 4 mmol) とトリブチルビニルスズ (4. 23 ml, 14. 5 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100°Cで3時間攪拌した。反応液に飽和フッ化カリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で2時間攪拌した後、溶液を濾過し、溶媒を減圧留去した。残さに水 (40 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (5.0 ml × 2) で抽出した。有機層を1N塩酸 (40 ml × 1) 、飽和食塩水 (40 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、10 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (2. 11 g, 79%) として得た。

【0508】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 3.04 (3H, s), 3.12 (3H, s), 5.53 (1H, d, J=1.6, 11.2 Hz), 5.72 (1H, d, J=18.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J=11.2, 18.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0 Hz), 10.24 (1H, s).

(d) 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ2 - ビニル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸 エチルエステル

ジイソプロピルアミン (1. 26 g, 12. 5 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、1. 6M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (7. 20 ml, 11. 5 mmol) を-20°Cで加え、窒素雰囲気下、-20°Cで20分間攪拌した。その後、酢酸エチル (1. 07 ml, 11. 0 mmol) を-78°Cで加え、窒素雰囲気下、-78°Cで20分間攪拌した。実施例192cで製造したジメチルカルバミン酸 4 - ホルミル - 3 - ビニル - フェニルエステル (

2. 11 g、9. 62 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を-78°Cで加え、窒素雰囲気下、-78°Cで30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (40 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (40 ml × 1)、飽和食塩水 (40 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、1:1 ~ 1:2) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (2. 95 g, 99%) として得た。

【0509】

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.65 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.23-3.25 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.35 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.38-5.43 (1H, m), 5.63 (1H, d, J=17.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J=11.0, 17.0 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5 Hz).

(e) ジメチルカルバミン酸 4 - (1, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 - ビニル - フェニルエステル

実施例 192 d で製造した 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸 エチルエステル (5. 28 g, 17. 2 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、テトラヒドロホウ酸リチウム (544 mg, 25. 0 mmol) を-20°Cで加え、窒素雰囲気下、室温まで1時間かけて昇温した。反応液に水 (20 ml)、1N 塩酸 (20 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (40 ml × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、1:1 ~ 0:1、酢酸エチル: メタノール = 5:1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (4. 44 g, 97%) として得た。

【0510】

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.78-1.90 (2H, m), 2.88 (1H, s), 3.00 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.44 (1H, s), 3.77 (2H, br s), 5.14-5.19 (1H, m),

5.32 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.60 (1H, d, J=17.5 Hz), 6.96 (1H, dd, J=11.0, 17.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.5, 8.5 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.5 Hz).

(f) ジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル

実施例192eで製造したジメチルカルバミン酸 4 - (1, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 - ビニル - フェニルエステル (4. 44 g, 16. 7 mmol) をメチレンクロリド (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4. 18 ml, 30. 0 mmol)、t - ブチルジメチルクロロシラン (4. 67 g, 17. 0 mmol) と触媒量の4 - ジメチルアミノピリジンを0°Cで加え、窒素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (40 ml × 2) で抽出した。有機層を1N塩酸 (50 ml × 1)、飽和食塩水 (50 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得たこれをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、2 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (5. 87 g, 70%) として得た。

【0511】

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.09 (9H, s), 1.85-1.90 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.32 (1H, s), 3.84-3.93 (2H, m), 5.27 (1H, d, J=10.5 Hz), 5.28-5.33 (1H, br m), 5.60 (1H, d, J=17.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=10.5, 17.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.38-7.45 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.69 (4H, d, J=7.0 Hz).

(g) ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - ブロモ - 3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル

実施例192fで製造したジメチルカルバミン酸 4 - [3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フエ

ニルエステル (3. 00 g, 5. 95 mmol) と四臭化炭素 (3. 98 g, 12. 0 mmol) をメチレンクロリド (20 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (3. 14 g, 12. 0 mmol) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、5: 1 ~ 2: 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (2. 62 g, 78%) として得た。

【0512】

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ ppm: 1.05 (9H, s), 2.26-2.33 (1H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.74 (1H, dt, $J=5.0, 9.0$ Hz), 3.86-3.90 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 5.66 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=5.0, 9.0$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.0, 9.0$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=10.5, 17.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.33-7.43 (5H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=7.5$ Hz).

(i) ジメチルカルバミン酸 4 - [1 - アリルアミノ - 3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル

実施例 192 g で製造したジメチルカルバミン酸 4 - [1 - ブロモ - 3 - (t - ブチルジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル (2. 62 g, 4. 62 mmol) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、アリルアミン (1. 87 ml, 25. 0 mmol) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。

【0513】

溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、2: 1 - 0: 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1. 82 g, 72%) として得た。

【0514】

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ ppm: 1.06 (9H, s), 1.79-1.84 (2H, m), 3.00 (1H, dd, $J=7.0, 16.0$ Hz), 3.02 (3H, s), 3.07-3.12 (1H, m), 3.10 (3H, s),

3.65 (1H, dt, J=5.0, 11.0 Hz), 3.76 (1H, dt, J=5.0, 11.0 Hz), 4.32 (1H, t, J=6.0 Hz), 5.04 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.11 (1H, d, J=17.5 Hz), 5.24 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.56 (1H, d, J=17.5 Hz), 5.81- 5.89 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=11.0, 17.5 Hz), 7.19 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.26-7.44 (6H, m), 7.63-7.68 (4H, m).

(j) アリル - [3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - ビニル - フェニル) - プロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

実施例192iで製造したジメチルカルバミン酸 4 - [1 - アリルアミノ - 3 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - 3 - ビニル - フェニルエステル (1. 80 g, 3. 31 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1. 12 ml, 8. 00 mmol) 二炭酸ジ - t - ブチル (870 mg, 4. 00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、50°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、5 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1. 90 g, 89%) として得た。

【0515】

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.04 (9H, s), 1.38 (9H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.24-3.60 (2H, br), 3.67 (1H, q, J = 8.0 Hz), 3.72-3.82 (1H, m), 4.72-4.79 (0.4H, m), 4.79 (0.6H, d, J=9.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.37 (1H, br), 5.51 (1H, br), 5.55 (1H, d, J=17.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J=11.2, 17.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.32-7.43 (5H, m), 7.60 (1.6 H, br s), 7.66 (2.4H, d, J=7.2 Hz).

(k) 1 - [2 - (t - ブチル - ジフェニル - シラニロキシ) - エチル] - 7 - ジメチルカルバモイルオキシ 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例192jで製造したアリル-[3-(t-ブチル-ジフェニル-シラニロキシ)-1-(4-ジメチルカルバモイルオキシ2-ビニル-フェニル)-ブロピル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル(360mg, 0.56mmol)をメチレンクロリド(40ml)に溶解し、トリシクロヘキシルホスフィン[1, 3-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] [ベンジリデン]ルテニウム(IV)ジクロリド(47.5mg, 0.0560mmol)を加え、窒素雰囲気下、45°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~2:1)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(330mg, 96%)として得た。

【0516】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 1.04 (9H, s), 1.38 (9H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.24-3.60 (2H, br), 3.67 (1H, q, J=8.0 Hz), 3.72-3.82 (1H, m), 4.72-4.79 (0.4H, m), 4.79 (0.6H, d, J=9.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.37 (1H, br), 5.51 (1H, br), 5.55 (1H, d, J=17.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J=11.2, 17.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.32-7.43 (5H, m), 7.60 (1.6H, br s), 7.66 (2.4H, d, J=7.2 Hz).

(1) 7-ジメチルカルバモイルオキシ1-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例192kで製造した1-[2-(t-ブチル-ジフェニル-シラニロキシ)-エチル]-7-ジメチルカルバモイルオキシ1, 3-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル(1.82g, 2.96mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(6.0ml, 6.0mmol)を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、有機物を酢酸エチル(40ml×2)で抽出した。有機層を水(40ml×1)、飽和食塩水(40ml×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾

過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、1:1～0:1）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（1.07 g、96%）として得た。

【0517】

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.30 (5H, s), 1.40 (4H, s), 1.90-2.08 (1H, m), 2.07-2.24 (1H, br), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.59 (1H, br s), 3.65 (1H, br s), 3.76-3.88 (0.4H, br), 3.98 (0.6H, d, J=19.0 Hz), 4.58 (0.6H, d, J=19.0 Hz), 4.78-5.10 (0.4H, br), 4.92-5.20 (0.4H, br), 5.31 (0.6H, br t, J=7.5 Hz), 5.77-5.83 (1H, m), 6.32 (0.6H, d, J=11.5 Hz), 6.39 (0.4H, d, J=13.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 6.95 (1H, s), 7.13 (0.6H, d, J=8.0 Hz), 7.25, (0.4H, d, J=8.9 Hz).

(m) ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(4-ニトロフェノキシ)-エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩

実施例1921で得られた7-ジメチルカルバモイルオキシ1-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ニトロフェノールを用いて、実施例48a、b、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0518】

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.12-2.21 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.85-2.93 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J=4.4, 19.6 Hz), 3.85-3.90 (1H, m), 4.06 (1H, dt, J=5.2, 9.6 Hz), 4.39 (1H, d, J=19.6 Hz), 4.77 (1H, d, J=11.6 Hz), 5.85 (1H, ddd, J=3.2, 4.4, 12.4 Hz), 6.36 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS(FAB) m/z: 412 (M+H)⁺.

(実施例193)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-エチル]-1,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-137)

(a) 7-ジメチルカルバモイルオキシ1-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例192kで製造した7-ジメチルカルバモイルオキシ1-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル (207mg, 0.550mmol) をメタノール (10ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (27mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール、1:1-0:1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (189mg, 91%) として得た。

【0519】

^1H NMR(CDCI₃, 400MHz) δ ppm : 1.36 (5.4H, s), 1.45 (3.6H, s), 1.68-1.84 (1H, br), 1.86-2.00 (1H, br), 1.88-2.06 (0.4H, br), 2.06-2.18 (0.6H, br), 2.22-2.44 (1H, br), 2.83 (2H, br s), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.55-3.68 (1H, br), 3.67 (2H, br s), 3.75-3.90 (1H, br), 5.03-5.18 (0.4H, br), 5.38-5.52 (0.6H, br), 6.88 (2H, s), 7.15 (0.4H, br s), 7.24 (0.6H, br s).

(b) ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-エチル]-1,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩

^1H NMR(CDCI₃, 400MHz) δ ppm : 1.88-2.32 (2H, m), 2.42 (1H, br s), 2.60-2.80 (0.4H, br), 2.70 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.91 (0.6H, dd, J=5.6, 15.6 Hz), 3.01 (1.8H, s), 3.02 (1.2H, s), 3.09 (1.8H, s), 3.10 (1.2H, s), 3.15-3.40 (4H, m), 3.62 (0.4H, t, J=13.6 Hz), 3.82 (0.6H, t, J=13.6 Hz), 4.07-4.16 (0.6H, m), 4.30 (1H, dt, J=5.6, 9.2 Hz), 4.53-4.59 (0.4H, m), 4.8

0 (0.4H, br s), 5.18 (0.6H, br s), 6.93-7.14 (3H, m), 7.17 (0.6H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (0.4H, d, J=8.8 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.25 (1H, s).
 MS(FAB) m/z: 448 (M+H)⁺.

(実施例194)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-140)

実施例1921で得られた7-ジメチルカルバモイルオキシ1-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-クロロ-3-メチルフェノールを用いて、実施例48a、b、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0520】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 2.03-2.12 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.60 (3H, d, J=5.2 Hz), 2.77-2.85 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.65 (1H, dt, J=4.4, 9.6 Hz), 3.78 (1H, dd, J=4.4, 20.0 Hz), 3.85-3.90 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=17.2 Hz), 4.79 (1H, dt, J=3.6, 12.4 Hz), 5.82 (1H, ddd, J=2.8, 4.4, 12.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 6.64 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.68 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.13-7.19 (3H, m).

MS(FAB) m/z: 415 (M+H)⁺.

(実施例195)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル-1-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-139)

実施例1921で得られた7-ジメチルカルバモイルオキシ1-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-クロロ-4-フルオロフェノールを用いて、実施例4

8 a、b、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0521】

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.07-2.09 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.83-2.92 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.74-3.82 (2H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=19.1Hz), 4.77-4.82 (1H, m), 5.82-5.87 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=12.7Hz), 6.82-6.92 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.3Hz), 7.28 (1H, t, J=8.2Hz).

MS (FAB) m/z : 419(M+H)⁺.

(実施例196)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - メチルチオフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-136)

実施例1921で得られた7 - ジメチルカルバモイルオキシ1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび4 - メチルチオフェノールを用いて、実施例48a、b、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0522】

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.03-2.11 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.83 (1H, brs), 3.03 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.65-3.70 (1H, m), 3.78 (1H, d, J=18.9Hz), 3.89-3.92 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=18.9Hz), 4.79 (1H, d, J=10.4Hz), 5.82 (1H, d, J=12.6Hz), 6.65 (1H, d, J=12.6Hz), 6.74 (2H, d, J=8.7Hz), 7.03 (1H, d, J=7.2, 1.1Hz), 7.16 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19-7.22 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 413(M+H)⁺.

(実施例197) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - (1R) - [2 - (4 - メチルチオフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-136)

(a) 4-ベンジロキシ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド

2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (50.0 g, 362 mmol) を、アセトニトリル (350 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (34.6 g, 412 mmol)、よう化カリウム (6.0 g, 36 mmol) と塩化ベンジル (54.0 ml, 470 mmol) 加え、窒素雰囲気下、24時間加熱還流した。

【0523】

反応液に1N塩酸 (400 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (400 ml × 2) で抽出した。有機層を3%炭酸カリウム水溶液 (300 ml × 2)、水 (300 ml × 1)、1N塩酸 (300 ml × 1)、飽和食塩水 (300 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これを *t*-ブチルメチルエーテル/ヘキサンで再結晶し、標記目的化合物を淡橙色固体 (45.9 g, 56%) として得た。

【0524】

Mp 71-72°C.

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 5.11 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.35-7.45 (6H, m), 9.72 (1H, s), 11.46 (1H, s).

(b) 4-ベンジロキシ-2-メトキシメトキシ-ベンズアルデヒド

実施例197aで製造した4-ベンジロキシ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド (44.9 g, 197 mmol) をメチレンクロリド (200 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (52.0 ml, 300 mmol) とメトキシメチルクロリド (20.5 ml, 270 mmol) を0°Cで加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (200 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (300 ml × 1)、飽和食塩水 (300 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、5:1~1:1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物

質(4.2.2g、79%)として得た。

【0525】

^1H NMR(CDC₁₃, 500MHz) δ ppm : 3.51 (3H, s), 5.11(2H, s), 5.26 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.34-7.43 (5H, m), 7.81 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.72 (1H, s), 11.46 (1H, s).

(c) 3-(4-ベンジロキシ-2-メトキシメトキシ-フェニル)-アクリル酸 エチルエステル

55%水素化ナトリウム、ミネラル油(1.57g、36.0mmol)を、テトラヒドロフラン(100ml)に懸濁させ、ジエチルホスホノ酢酸エチル(7.17g、32.0mmol)を0°Cで加え、窒素雰囲気下、0°Cで30分間攪拌した。続いて、実施例197bで製造した4-ベンジロキシ-2-メトキシメトキシ-ベンズアルデヒド(7.46g、27.4mmol)のテトラヒドロフラン溶液を0°Cで加え、窒素雰囲気下、0°Cで2時間攪拌した。

【0526】

反応液に水(200ml)を加え、有機物を酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。有機層を水(100ml×1)、飽和食塩水(100ml×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。

【0527】

これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1～1:1)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(9.32g、99%)として得た。

【0528】

^1H NMR(CDC₁₃, 400MHz) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.47 (3H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.05 (2H s), 5.21 (2H, s), 6.39 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 6.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.30-7.43 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J=16.0 Hz).

(d) (3R) - アミノ - (3R) - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル 酢酸塩

(S) - N - ベンジル - 1 - フェニルエチルアミン (4. 24 g, 20. 1 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、1. 6M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (12. 4 ml, 18. 9 mmol) を -78°C で加え、窒素雰囲気下、-78°C で 20 分間攪拌した。その後、実施例 3 で製造した 3 - (4 - ベンジロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - アクリル酸 エチルエステル (4. 32 g, 12. 6 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を -78°C で滴下し、窒素雰囲気下、-78°C で 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 ml) を -78°C で加え、有機物を酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカガルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、10 : 1 - 5 : 1) で精製し、(S) - N - ベンジル - 1 - フェニルエチルアミンを少量含む 3 - (4 - ベンジロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - (3R) - [ベンジル - ((1S) - フェニル - エチル) - アミノ] - プロピオン酸 エチルエステルを黄色油状物質 (7. 21 g) として得た。

【0529】

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 0.98 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.23 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.60 (1H, dd, J=9.0, 13.5 Hz), 2.73 (1H, dd, J=7.0, 15.0 Hz), 3.47 (3H, s), 3.73 (2H, dd, J=14.5, 22.5 Hz), 3.79-3.92 (2H, m), 4.08 (1H, q, J=7.0 Hz), 4.80 (1H, dd, J=6.0, 8.0 Hz), 5.03 (2H, s), 5.15 (2H, dd, J=7.0, 17.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.5, 8.5 Hz), 6.83 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.13-7.44 (16H, m).

得られた黄色油状物質 3 - (4 - ベンジロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - (3R) - [ベンジル - ((1S) - フェニル - エチル) - アミノ] - プロピオン酸 エチルエステル (7. 21 g) をメタノール - 水 - 酢酸 (80 ml - 8 ml - 4 ml) に溶解し、20%水酸化パラジウム (1. 8 g) を加え、

室温で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール、1:0-3:1）で精製し、標記目的化合物を無色アモルファス（2.77g、67%）として得た。

【0530】

$[\alpha]_D^{23} -8.0$ (c 0.82, MeOH).

^1H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ ppm : 1.20 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.90 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J=6.0, 16.4 Hz), 2.98 (1H, dd, J=8.8, 16.4 Hz), 3.49 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7.6 Hz), 4.71 (1H, t, J=7.4 Hz), 5.24 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.69 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz).

(e) (3R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - (3R) - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル

実施例197dで製造した (3R) - アミノ - (3R) - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル 酢酸塩 (4.26g, 12.9mmol) をメタノール (20ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.62ml, 26.0mmol) と二炭酸ジ - t - ブチル (3.27g, 15.0mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。

【0531】

溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1-1:2）で精製し、標記目的化合物を無色固体（4.64g、97%）として得た。得られた標記目的化合物の光学純度は、キラル液体クロマトグラフィー（ダイセルChiral cel OJ、ヘキサン：イソプロパノール=95:5、1ml/min、R体: 20.48min. S体: 23.68min）により、98.8%eeと決定した。

【0532】

Mp 82-86°C.

$[\alpha]_D^{23} +42.3$ (c 0.86, CHCl₃).

^1H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2

.79 (1H, dd, J=7.0, 14.5 Hz), 2.86 (1H, dd, J=6.0, 14.5 Hz), 3.45 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.85-5.20 (3H, m), 5.43 (0.2H, br s), 5.81 (0.8H, d, J=8.0 Hz), 6.28 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.50 (1H, br s), 6.57 (1H, br s), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz).

(f) (3R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - (3R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル

実施例 197e で製造した (3R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - (3R) - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - プロピオン酸 エチルエステル (2. 35 g, 6. 36 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1. 80 g, 13. 0 mmol) と N, N - ジメチルカルバモイルクロリド (0. 65 ml, 7. 0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (40 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (40 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、2 : 1 ~ 1 : 2) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (2. 73 g, 97%) として得た。

【0533】

$[\alpha]_D^{23} +25.3$ (c 1.09, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ ppm : 1.17 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.41 (9H, s), 2.77-2.89 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.49 (3H, s), 4.01-4.10 (2H, m), 5.24 (2H, dd, J=7.0, 10.0 Hz), 5.30 (1H, br s), 5.74 (1H, br d, J=9.0 Hz), 6.73 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0 Hz).

(g) [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

実施例197fで製造した(3R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-(3R)- (4-ジメチルカルバモイルオキシ2-メトキシメトキシ-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル(4.68g, 10.6mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(524mg, 13.8mmol)を-50℃で加え、窒素雰囲気下、-50℃で10分間、0℃で15分間攪拌した。反応液に0℃で水(0.5ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)と水(1.5ml)を順番に加えた。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1~0:1)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(3.48g, 82%)として得た。

【0534】

$[\alpha]_D^{23} +48.0$ (c 1.09, CHCl_3).

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 1.43 (9H, s), 1.94 (2H, dt, $J=4.8, 6.0$ Hz), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.30 (1H, br s), 3.49 (3H, s), 3.61-3.74 (2H, m), 5.06 (1H, q, $J=5.6$ Hz), 5.23 (2H, dd, $J=6.4, 10.8$ Hz), 5.47 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

(h) ジメチルカルバミン酸 4-[(1R)-アミノ-3-(4-メチルチオフェノキシ)-プロピル]-3-ヒドロキシ-フェニルエステル

実施例197gで製造した[(1R)- (4-ジメチルカルバモイルオキシ2-メトキシメトキシ-フェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(1.63g, 4.08mmol)、4-メチルチオフェノール(660mg, 4.50mmol)とトリフェニルホスフィン(1.60g, 6.12mmol)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、40wt%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液(2.66g, 6.12mmol)を0℃で滴下し、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1~1:2)で精製し、ヒドラジンジカルボキシラートを含む粗生成物(2.74g)を得た。得

られた粗生成物 (2.74 g) をメタノール (18 ml) に溶解し、濃塩酸 (6 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を 15% 水酸化ナトリウム水溶液で中和、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 1.0 にし、有機物を酢酸エチル (5.0 ml × 2) で抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール、1:0 ~ 5:1) で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (1.05 g、69%) として得た。

【0535】

$[\alpha]_D^{23} -66.5$ (c 0.77, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ ppm : 2.12-2.18 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.89 (1H, dt, $J=4.0, 10.0$ Hz), 4.00 (1H, dt, $J=5.0, 10.0$ Hz), 4.43 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J=2.5, 8.0$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

(i) [(1R) - (4-ジメチルカルバモイルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル) - 3 - (4-メチルチオフェノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル

実施例 1 9 7 h で製造したジメチルカルバミン酸 4 - [(1R) - アミノ - 3 - (4-メチルチオフェノキシ) - プロピル] - 3 - ヒドロキシ - フェニルエステル (1.05 g, 2.80 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.83 ml, 6.0 mmol) と二炭酸ジ - t - ブチル (650 mg, 3.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル、2:1 ~ 0:1) で精製し、標記目的化合物を無色固体 (1.34 g, 100%) として得た。

【0536】

$[\alpha]_D^{23} +14.3$ (c 0.52, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 1.40 (9H, s), 2.26-2.37 (2H, m), 2.44 (

3H, s), 3.00 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.89-3.95 (1H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 5.00 (1H, dd, J=8.0, 15.2 Hz), 5.25 (1H, br s), 6.63 (1H, dd, J=3.2, 8.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz).

(j) [(1R) - (4-ジメチルカルバモイルオキシ2-ビニル-フェニル)-3-(4-メチルチオフェノキシ)-プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル

実施例197iで製造した[(1R) - (4-ジメチルカルバモイルオキシ2-ヒドロキシ-フェニル)-3-(4-メチルチオフェノキシ)-プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル (1. 34 g, 2. 80 mmol) をメチレンクロリド (10 ml) に溶解し、ピリジン (0. 48 ml, 6. 0 mmol) とピトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0. 50 ml, 3. 0 mmol) を0°Cで加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、有機物をメチレンクロリド (20 ml × 2) で抽出した。有機層を0. 5 N 塩酸 (20 ml × 1)、飽和食塩水 (20 ml × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗製のトリフラート体 (1. 48 g) を得た。

【0537】

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ ppm: 1.38 (9H, br s), 2.17-2.34 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.13 (1H, dd, J=8.0, 12.5 Hz), 5.44 (1H, br s), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5 Hz).

得られたトリフラート体 (1. 48 g) を1, 4-ジオキサン (20 ml) に溶解し、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (647 mg, 0. 560 mmol)、2, 6-ジ-t-ブチルフェノール (5 mg)、塩化リチウム (356 mg, 8. 40 mmol) とトリブチルビニルスズ (0. 88 ml, 3.

0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100°Cで3時間攪拌した。反応液に飽和フッ化カリウム水溶液(10ml)を加え、室温で2時間攪拌した後、溶液を濾過し、溶媒を減圧留去した。残さに水(40ml)を加え、有機物を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。有機層を1N塩酸(40ml×1)、飽和食塩水(40ml×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1~1:1)で精製し、標記目的化合物を無色油状物質(1.08g、79%)として得た。

【0538】

$[\alpha]_D^{23} -7.7$ (c 0.58, CHCl_3).

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 1.40 (9H, s), 2.18 (2H, br m), 2.44 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.84-3.96 (2H, m), 5.23 (1H, br s), 5.31 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.58 (1H, dd, $J=1.2, 16.8$ Hz), 6.80 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.00-7.16 (1H, br m), 7.02 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7.19-7.28 (4H, m).

(k) アリル-[$(1R)$ - (4-ジメチルカルバモイルオキシ-2-ビニル-フェニル) - 3 - (4-メチルチオフェノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル

実施例197jで製造した[$(1R)$ - (4-ジメチルカルバモイルオキシ-2-ビニル-フェニル) - 3 - (4-メチルチオフェノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル(1.08g、2.22mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、ヘキサンでミネラル油を洗浄した水素化ナトリウム(160mg、6.66mmol)を0°Cで加え、窒素雰囲気下、0°Cで30分間攪拌した。その後、臭化アリル(0.57ml、6.7mmol)を0°Cで加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、有機物を酢酸エチル(30ml×2)で抽出した。有機層を水(30ml×1)、飽和食塩水(30ml×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー（ヘキサン：酢酸エチル、2：1～1：1）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質（932mg、80%）として得た。

【0539】

$[\alpha]_D^{23} +76.1$ (c 0.63, CHCl_3).

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ ppm : 1.43 (9H, s), 2.29-2.42 (1H, br m), 2.40-2.52 (1H, br m), 2.43 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.47 (2H, br s), 3.97 (1H, dt, $J=6.0, 8.0$ Hz), 4.06 (1H, br q, $J=8.0$ Hz), 4.82 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.28 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 5.48 (1H, br s), 5.58 (1H, d, $J=16.5$ Hz), 5.67 (1H, br s), 6.82 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=10.5, 16.5$ Hz), 7.04-7.06 (1H, m), 7.24-7.26 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

(1) 7 - ジメチルカルバモイルオキシ (1R) - [2 - (4 - メチルチオフェノキシ) - エチル -] - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例 197kで製造したアリル - [(1R) - (4 - ジメチルカルバモイルオキシ2 - ビニル - フェニル) - 3 - (4 - メチルチオフェノキシ) - プロピル] - カルバミン酸 - t - ブチルエステル (907mg, 1.72mmol) をメチレンクロリド (100ml) に溶解し、トリシクロヘキシルホスфин [1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イリデン] [ベンジリデン] ルテニウム (IV) ジクロリド (146mg、0.172mmol) を加え、窒素雰囲気下、45°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、2：1～1：1）で精製し、標記目的化合物を無色油状物質 (796mg、93%) として得た。

【0540】

$[\alpha]_D^{23} -43.8$ (c 0.71, CHCl_3).

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ ppm : 1.29 (6H, s), 1.38 (3H, s), 2.27 (1H, br s), 2.36 (1H, br s), 2.44 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.77-4.

18 (3H, br m), 4.74 (0.34H, d, J=16.0 Hz), 4.99 (0.66H, br s), 5.23 (0.66H, br s), 5.35 (0.34H, br s), 5.78 (0.34H, d, J=11.5 Hz), 5.84 (0.66H, d, J=11.5 Hz), 6.35 (1H, d, J=11.5 Hz), 6.80 (0.68H, d, J=7.5 Hz), 6.82 (1.32H, d, J=7.5 Hz), 6.88 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.08 (1H, br s), 7.20-7.26 (2H, m).

(m) ジメチルカルバミン酸 2-メチル- (1R) - [2- (4-メチルチオフェノキシ) -エチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩

実施例1971で製造した7-ジメチルカルバモイルオキシ (1R) - [2- (4-メチルチオフェノキシ) -エチル-] - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾ [c] アゼピン-2-カルボン酸 t-ブチルエステルを用い、実施例6d、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0541】

$[\alpha]_D^{23} -24.2$ (c 0.73, CHCl_3).

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ ppm : 2.03-2.15 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64-2.76 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 3.92 (1H, quintet, J=5.2 Hz), 4.19 (1H, br s), 4.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.84 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.60 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8 Hz).

(実施例198)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル- (1S) - [2- (4-メチルチオフェノキシ) -エチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-136)

原料として (S) - N - ベンジル - 1 - フェニルエチルアミンのかわりに (R) - N - ベンジル - 1 - フェニルエチルアミンを用いて、実施例197と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0542】

$[\alpha]_D^{23} +19.9$ (c 0.87, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta \text{ ppm}$: 2.03-2.15 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64-2.76 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 3.92 (1H, quintet, $J=5.2$ Hz), 4.19 (1H, br s), 4.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 5.84 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 6.76 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

(実施例199)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル- (1S) - [2- (4-ニトロフェノキシ) -エチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-132)

原料として4-メチルチオフェノールのかわりに4-ニトロフェノールを用いて、実施例197と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0543】

$[\alpha]_D^{23} +30.9$ (c 0.67, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta \text{ ppm}$: 2.12-2.21 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.85-2.93 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.81 (1H, dd, $J=4.4, 19.6$ Hz), 3.85-3.90 (1H, m), 4.06 (1H, dt, $J=5.2, 9.6$ Hz), 4.39 (1H, d, $J=19.6$ Hz), 4.77 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 5.85 (1H, ddd, $J=3.2, 4.4, 12.4$ Hz), 6.36 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

(実施例200)

ジメチルカルバミン酸 2-メチル- (1S) - [2- (4-ニトロフェノキシ) -エチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン-7-イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号4-132)

原料として4-メチルチオフェノールのかわりに4-ニトロフェノールを用いて

、実施例198と同様に反応を行い目的化合物をアモルファスとして得た。

【0544】

$[\alpha]_D^{23} -25.0$ (c 0.70, CHCl_3):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 2.12-2.21 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.85-2.93 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.81 (1H, dd, $J=4.4, 19.6$ Hz), 3.85-3.90 (1H, m), 4.06 (1H, dt, $J=5.2, 9.6$ Hz), 4.39 (1H, d, $J=19.6$ Hz), 4.77 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 5.85 (1H, ddd, $J=3.2, 4.4, 12.4$ Hz), 6.36 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

(実施例201)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 8 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号5-160)

(a) 8 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル

出発原料として2、5 - ジヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例192a～1と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 1.29 (9H, s), 1.90-1.98 (1H, m), 2.13-2.14 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.48-3.56 (2H, m), 3.90-4.04 (1H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.11-5.19 (1H, m), 5.80 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 6.43 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=8.9$ Hz).

(b) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 8 - イルエステル 塩酸塩

実施例201aで得られた8 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび4 - クロロ - 3 - メチルフェノールを用い、実施例48

a、b、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

^1H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ ppm : 2.19-2.27 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.47-2.56 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.66-3.72 (1H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 4.25-4.29 (1H, m), 4.80-4.84 (1H, m), 5.82-5.87 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J=2.9, 8.7 Hz), 6.78 (1H, d, J=12.7 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20-7.22 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8.4 Hz).

MS(FAB) m/z: 415 (M + H)⁺.

(実施例202)

ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 6 - イルエステル 塩酸塩 (例示化合物番号5-300)

(a) 6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステル

出発原料として2、3 - ジヒドロキシベンズアルデヒドを用い、実施例192 a～1と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0545】

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 1.31 (5.4H, s), 1.42 (3.2H, s), 1.88-2.28 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.59 (1H, br s), 3.66 (1H, br s), 3.85-4.05 (0.4H, br), 3.98 (0.6H, d, J=15.6 Hz), 4.41 (0.6H, d, J=15.6 Hz), 4.60-5.00 (0.4H, br), 5.00-5.20 (0.4H, br), 5.35 (0.6H, br t, J=7.2 Hz), 5.86-5.91 (1H, m), 6.56 (0.6H, d, J=12.4 Hz), 6.64 (0.4H, d, J=12.4 Hz), 6.99-7.26 (3H, m)

(b) ジメチルカルバミン酸 2 - メチル - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 6 - イルエステル 塩酸塩

実施例201aで得られた6 - ジメチルカルバモイルオキシ 1 - (2 - ヒドロ

キシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび4 - クロロ - 3 - メチルフェノールを用い、実施例4 8 a、b、実施例3と同様に反応を行って目的化合物をアモルファスとして得た。

【0546】

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm : 2.14-2.21 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.64 (3H, d, J=4.8 Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.65 (1H, dt, J=4.4, 9.6 Hz), 3.78 (1H, d, J=19.2 Hz), 3.89 (1H, dt, J=5.2, 10.4 Hz), 4.34 (1H, dd, J=3.6, 19.2 Hz), 4.79 (1H, dt, J=3.6, 11.2 Hz), 5.91 (1H, dt, J=3.6, 12.4 Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.88 (1H, d, J=12.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.15-7.32 (3H, m).

MS(FAB) m/z: 415 (M+H)⁺.

(実施例203)

ジメチルカルバミン酸 3 - [3 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルアミノプロピル] フェニル エステル 塩酸塩 (例示化合物番号2 - 1 1 6)

実施例7 e で得られたN - [1 - [(3 - ジメチルカルバモイルオキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチルエステルと4 - クロロ - 3 - ニトロフェノールを用いて、実施例4 8 a、bと同様に反応を行って目的化合物を得た。

^1H -NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=9.2), 7.30 (2H, d, J=2.8), 7.19 (1H, td, J=7.2, 2.0), 6.99 (1H, dd, J=9.2, 2.4), 4.30 (1H, dd, J=10.4, 4.8), 4.06 (1H, m), 3.73 (1H, td, J=10.9, 4.4), 3.09 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.63 (1H, m), 2.53 (3H, m)
ms (FAB) m/z: 408 (M+H)⁺.

(試験例)

(試験例1) *in vitro* 活性試験

(試験例1a) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性試験

アセチルコリンエステラーゼ源として、マウス全脳ホモジネートを用いて、文献 [Biochem. Pharmacol., 7, 88 (1961).] に記載の方法に準拠して、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を測定した。すなわち、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた検体 $10 \mu\text{l}$ をホモジネート入り磷酸バッファー 3ml [100mM 磷酸バッファー (Na_2HPO_4 , 100mM 及び NaH_2PO_4 , 100mM より調製: $\text{pH} = 7.0$) $2990 \mu\text{l}$ + 脳ホモジネート $10 \mu\text{l}$] に加え、室温で 10 分間プレインキュベートさせた。ジチオビスニトロ安息香酸 (DTNB) 溶液 $50 \mu\text{l}$ (DTNB 395mg と NaHCO_3 150.5mg を 100mM 磷酸バッファー 100ml に溶解) を加え、再び室温で 20 分間プレインキュベートさせた。ヨウ化アセチルチオコリン (ATC) 溶液 $50 \mu\text{l}$ (ATC 8.676mg を蒸留水 1ml に溶解) を加え、反応開始直後及び 8 分後の溶液の吸光度 (412nm) を測定し、阻害率 (%) を求め、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を 50 % 阻害する試験化合物の濃度 (IC_{50}) を求めた。

(試験例1b) セロトニン再取り込み阻害活性試験

ラットの小脳を除く全脳より調製したシナプトソームを用いてセロトニン再取り込み阻害活性を測定した。すなわち DMSO に溶解させた検体 $10 \mu\text{l}$ (コントロールは DMSO のみ) をシナプトソーム 1ml に加え、 37°C で 5 分間インキュベートした (ブランクは DMSO のみを添加し、 4°C でインキュベートした)。 $[^3\text{H}]5\text{-HT}$: $10 \mu\text{l}$ (最終濃度: total 5-HT として $10 \mu\text{M}$ 、 $[^3\text{H}]5\text{-HT}$ として 100nM) を加え、 37°C で 5 分間反応させた。氷冷した生理食塩水 4ml を添加し、反応を停止させた。反応液をフィルターで濾過し、さらに生理食塩水 4ml を反応管に加え、濾過した。ピコフロー 5ml を添加し、ろ紙上の $[^3\text{H}]5\text{-HT}$ を液体シンチレーションカウンターで測定し、セロトニン再取り込みを 50 % 阻害する試験化合物の濃度 (IC_{50}) を求めた。

【0547】

試験結果を表 6 に示す。

【0548】

【表6】

I C₅₀ (nM)

被検化合物 アセチルコリンエステラーゼ阻害 セロトニン再取込阻害

番号

実施例 1 6	210	493
実施例 3 0	790	594
実施例 3 1	440	323
実施例 3 8	175	199
実施例 4 1	79	507
実施例 5 4	670	166
実施例 5 5	280	60
実施例 6 1	230	182
実施例 6 2	270	343
実施例 6 8	580	145
実施例 7 0	90	86
実施例 7 6	300	124
実施例 8 1	320	228
実施例 8 2	83	377
実施例 8 9	87	319
実施例 9 5	52	221
実施例 1 0 2	170	167
実施例 1 0 4	53	176
実施例 1 2 4	64	110
実施例 1 2 5	19	841
実施例 1 2 7	40	856
実施例 1 2 8	15	70
実施例 1 2 9	64	650

実施例130	42	88
実施例131	57	129
実施例136	980	236
実施例152	310	67
実施例162	790	594
実施例174	93	85
実施例175	291	380
実施例176	88	56
実施例177	201	120
実施例179	372	86
実施例180	111	104
実施例181	198	44
実施例182	50	44
実施例183	26	67
実施例184	56	49
実施例185	156	170
実施例186	106	62
実施例187	11	940
実施例188	53	150
実施例189	6	300
実施例190	12	460
実施例191	265	520
実施例192	66	63
実施例193	24	680
実施例194	103	61
実施例195	50	44
実施例196	48	18
実施例197	19	6
実施例199	14	6

実施例200	609	930
実施例202	146	900
実施例203	49	40

表4より明らかであるように、本発明の上記実施例化合物は、顕著なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性、及び、顕著なセロトニン再取込阻害活性を同時に示した。本発明の化合物は、安全で有効な医薬品として有用である。

(試験例2) *ex vivo* 活性試験

(試験例2a) アセチルコリンエステラーゼ阻害試験

マウスに被検薬を経口投与後60分に小脳を除く全脳を摘出する。摘出した脳に對し、脳重量の1.6倍量のリン酸バッファー (pH8.0) を加えてホモジネートを調整する。ホモジネート100 μ Lとアセチルチオコリン (60mM, 10 μ L) を混和し、26°Cで60秒間インキュベートする。10,000rpmで10分間遠心して得られた上清10 μ Lを dithionitrobenzoic Acid (10mM, 200 μ L) と混和し、室温で20分間発色させた後、マイクロプレートリーダーにて吸光度 (415nm) を測定する。被検薬を投与しないコントロール脳のthiocholine生成量を100%として阻害率を算出する。

(試験例2b) セロトニントランスポータ蛋白結合阻害試験

マウスに被検薬を経口投与後60分に小脳を除く全脳を摘出する。摘出した脳に對し、脳重量の3倍量の50mM Tris塩酸バッファー (pH7.7) を加えてホモジネートを調整する。ホモジネート250 μ Lに [³H] citalopram (NEN Life Science Products社製: 最終濃度0.77nM) を (1) フルボキサミン(最終濃度1mM)の存在下 (2) フルボキサミンの非存在下混和し、25°Cで60分間インキュベートする。Tris塩酸バッファー2.5mLを加え3,000rpmで6分間遠心して沈殿を回収する操作を2回繰り返した後、得られた沈殿を1mLのバッファーに懸濁しピコフロー-40 (4mL) を加えて液体シンチレーションカウンター (アロカLSC-3500) で放射活性を測定する。フルボキサミン存在下の放射活性 (2) に対するフルボキサミン非存在下の放射活性 (1) の差分により [³H] citalopramのセロトニントランスポータ蛋白結合量を算出する。

【0549】

本発明の化合物は、経口投与後のマウスの脳内において、顕著なアセチルコリニエステラーゼ阻害活性、及び、顕著なセロトニントランスポータ蛋白結合阻害活性を同時に示し、安全且つ薬効の期待できる医薬品として有用である。

(製剤例)

(製剤例1) ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、100 mgの粉末状の実施例1の化合物、150 mgのラクトース、50 mg のセルロース及び6 mgのステアリン酸マグネシウム

ムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

(製剤例2) ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油中に入れた、実施例2の化合物の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100 mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥する。

(製剤例3) 錠剤

常法に従って、100 mgの実施例3の化合物、0.2 mgのコロイド性二酸化珪素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶性セルロース、11 mg のデンプン及び98.8 mg のラクトースを用いて製造する。

【0550】

尚、所望により、剤皮を塗布する。

(製剤例4) 懸濁剤

5 ml中に、100 mgの微粉化した実施例4の化合物、100 mgのナトリウムカルボキシ基メチルセルロース、5 mgの安息香酸ナトリウム、1.0 g のソルビトール溶液（日本薬局方）及び0.025 mlのバニリンを含有するように製造する。

(製剤例5) クリーム

40% のホワイトペトロラトム、3%の微結晶性ワックス、10% のラノリン、5%のスパン20、0.3%のトウイーン20及び41.7% の水からなる5 g のクリーム中に100 mgの微粉化した実施例5の化合物を混入することにより製造する。

【0551】

【発明の効果】

本願発明の化合物は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持ち、アルツハイマー病、鬱病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発生運動異常症、脅迫性障害又はパニック障害の治療薬又は予防薬として有用である。

【書類名】要約書

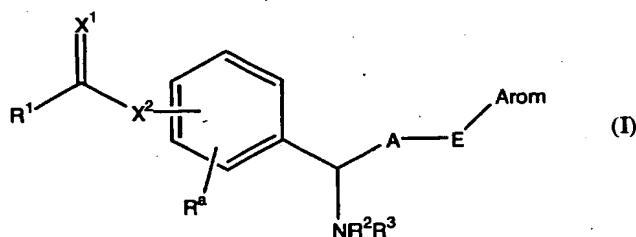
【要約】

【課題】優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と選択的セロトニン再取込阻害作用を併せ持つ化合物を提供することを目的とする。

【解決手段】

一般式 (I)

【化1】



〔式中、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル基等を示し、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子等を示し、 R^a は C_1-C_6 アルキル基等を示し、 $Arom$ は、アリール基等を示し、 A は、 C_1-C_6 アルキレン基を示し、 E は、単結合、酸素原子、硫黄原子等を示し、 X^1 及び X^2 は同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を示す。〕で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩若しくはエステル。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-305182
受付番号	50101452194
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成13年10月 2日

＜認定情報・付加情報＞

【提出日】 平成13年10月 1日

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

氏 名 三共株式会社